

(12) **Österreichische Patentanmeldung**

(21) Anmeldenummer: A 1614/2010
(22) Anmeldetag: 27.09.2010
(43) Veröffentlicht am: 15.04.2012

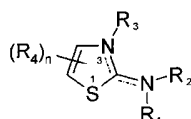
(51) Int. Cl. : **C12N 5/071** (2010.01)
C12N 5/077 (2010.01)
C07D 277/00 (2006.01)

(73) Patentanmelder:
TECHNISCHE UNIVERSITÄT WIEN
A-1040 WIEN (AT)

(72) Erfinder:
WALDNER BIRGIT DIPL.ING.
INNSBRUCK (AT)
HILBER KARLHEINZ DR.
WIEN (AT)
MIHOVILOVIC MARKO D. DR.
PERCHTOLDSDORF (AT)
SCHNÜRCH MICHAEL DIPL.ING. DR.
WIENER NEUSTADT (AT)

(54) **THIAZOLAMIN-DERIVATE ALS ZELLDIFFERENZIERUNGSBESCHLEUNIGER**

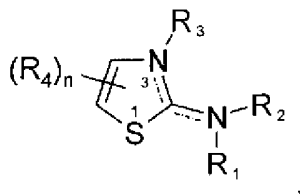
(57) Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung eines Thiazolamin-Derivats zur Beschleunigung der Differenzierung von Zellen, dadurch gekennzeichnet, dass ein 2-Thiazolamin-Derivat der nachstehenden allgemeinen Formel eingesetzt wird:



worin R₁ bis R₃ unabhängig voneinander aus Wasserstoff, Benzyl, Aryl und Heteroaryl ausgewählt sind oder fehlen, wobei maximal einer der Reste R₁ bis R₃ Wasserstoff ist, und R₄ aus Benzyl, Aryl und Heteroaryl ausgewählt ist, wobei R₁ bis R₄ unabhängig voneinander gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus Halogen (F, Cl, Br, I), Hydroxy, C₁₋₃-Alkyl, C₁₋₃-Alkoxy, Carboxy, C₁₋₃-Alkylcarbonyl, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl, Nitro, Amino, Mono- und Di-C₁₋₃-alkylamino sowie Cyano, in denen die Alkylgruppen gegebenenfalls halogeniert sind, substituiert sind; --- jeweils für eine Einfachbindung oder eine Doppelbindung steht; n = 0 bis 2 ist, wobei für den Fall n = 1 der Rest R₄ an Position 4 oder 5 des Thiazolrings gebunden sein kann und für den Fall n = 2 die Reste R₄ an den Positionen 4 und 5 des Thiazolrings gebunden sind.

ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung eines Thiazolamin-Derivats zur Beschleunigung der Differenzierung von Zellen, dadurch gekennzeichnet, dass ein 2-Thiazolamin-Derivat der nachstehenden allgemeinen Formel eingesetzt wird:

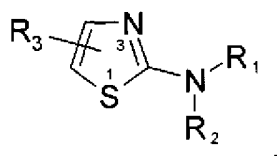


worin R_1 bis R_3 unabhängig voneinander aus Wasserstoff, Benzyl, Aryl und Heteroaryl ausgewählt sind oder fehlen, wobei maximal einer der Reste R_1 bis R_3 Wasserstoff ist, und R_4 aus Benzyl, Aryl und Heteroaryl ausgewählt ist, wobei R_1 bis R_4 unabhängig voneinander gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus Halogen (F, Cl, Br, I), Hydroxy, C_{1-3} -Alkyl, C_{1-3} -Alkoxy, Carboxy, C_{1-3} -Alkylcarbonyl, C_{1-3} -Alkoxy carbonyl, Nitro, Amino, Mono- und Di- C_{1-3} -alkylamino sowie Cyano, in denen die Alkylgruppen gegebenenfalls halogeniert sind, substituiert sind; - - - jeweils für eine Einfachbindung oder eine Doppelbindung steht; $n = 0$ bis 2 ist, wobei für den Fall $n = 1$ der Rest R_4 an Position 4 oder 5 des Thiazolrings gebunden sein kann und für den Fall $n = 2$ die Reste R_4 an den Positionen 4 und 5 des Thiazolrings gebunden sind.

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Thiazolamin-Derivate zur Verwendung als Beschleuniger der Differenzierung von Zellen.

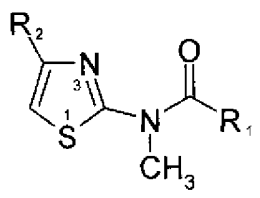
Moleküle, die eine Thiazolamin-Gruppierung enthalten, zeigen in Abhängigkeit von deren Substituenten und dem Substitutionsmuster am Thiazolring eine Reihe von interessanten biologischen Aktivitäten.

So haben sich etwa Verbindungen der nachstehenden Formel als wirksame Inhibitoren von Histon-Deacetylase und Tyrosin-Kinase erwiesen:



worin R₁ und R₂ aus Aryl, Heteroaryl, Wasserstoff und Acyl ausgewählt sind und R₃ aus Aryl und Heteroaryl ausgewählt ist (S. Mahboobi et al., J. Med. Chem. 52(8), 2265-2279 (2009)). N-Phenylthiazolamin-Derivate sind zudem als selektive Aurora-Kinase-Inhibitoren bekannt (C.B. Andersen et al., ACS Chemical Biology 3(3), 180-192 (2008)).

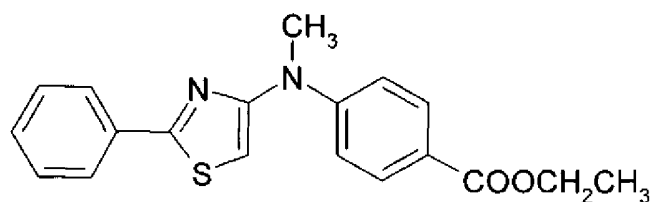
Über Moleküle der nachstehenden Formel wurde hingegen berichtet, dass sie bei Nierenkrebszellen autophagen Zelltod auslösen können:



worin R₁ und R₂ aus Aryl und Heteroaryl ausgewählt sind (M.P. Hay et al., J. Med. Chem. 53(2), 787-797 (2010)).

Eine weitere interessante Verbindung ist Neuropathiazol, ein 4-Thiazolamin, von dem berichtet wurde, dass es die neuronale Differenzierung neuronaler Vorläuferzellen des Hippocampus bei Erwachsenen induziert.

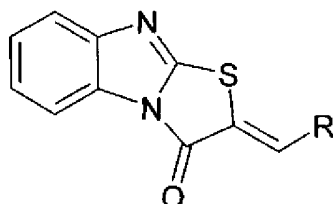
010240



"Neuropathiazol"

Generell sind Verfahren zur Beeinflussung der Zelldifferenzierungsprozesse von zunehmender Bedeutung, weswegen einige Versuche unternommen wurden, Moleküle zu identifizieren oder zu synthetisieren, die Aktivität bei der Förderung von Zelldifferenzierung oder -entdifferenzierung aufweisen.

Bezüglich der Verwendung von Thiazolaminen für solche Zwecke haben N. Bouquier et al., Chem. Biol. 16, 657-666 (2009), nachgewiesen, dass manche, im weitesten Sinne als Thiazolamin-Derivate zu bezeichnende Substanzen die Fähigkeit aufweisen, durch Inhibierung des Trio/RhoG/Rac1-Signalisierungswegs u.a. die Differenzierung von stimulierten PC12- und C2C12-Zellen zu Neuriten bzw. Myotuben zu hemmen. Bei den dazu eingesetzten Thiazolamin-Derivaten handelt es sich durchwegs um zwei- oder dreikernige kondensierte Ringsysteme, bei denen ein Stickstoff des Thiazolamins ein Brückenkopfatom darstellt, wobei die folgende Struktur überwiegt:

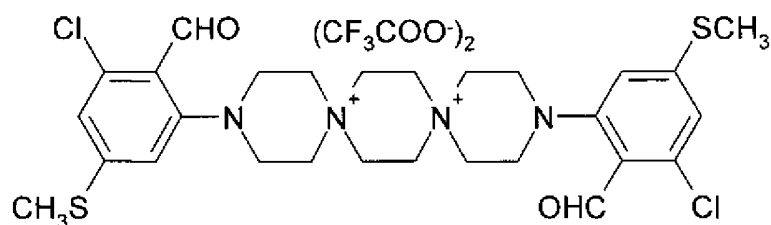


und bei den übrigen Thiazolamin-Derivaten der kondensierte Benzolring fehlt. R steht in der obigen Formel für verschiedenartig substituierte Aryle bzw. Heteroaryle.

Aus der WO 2005/047524 A2 sind Moleküle ähnlicher Größe auf der Basis von Purinen bekannt, die die Entdifferenzierung von Stammbaum-determinierten Säugerzellen ("lineage-committed mammalian cells") induzieren. Moleküle in solchen Größenbereichen, d.h. mit Molekulargewichten unterhalb von etwa 1.000 g/mol, werden

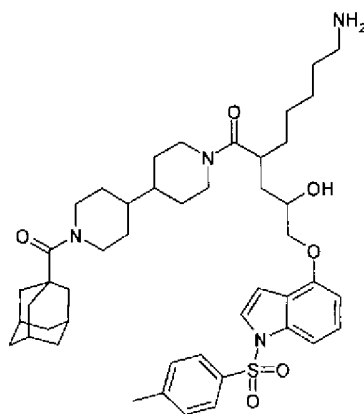
häufig als "kleine Moleküle" bezeichnet, und die Mehrzahl aller synthetischen Arzneimittel liegt in diesem Molekulargewichtsbereich.

Im Gegensatz zur obigen Literatur, in der Differenzierungsinhibitoren und Entdifferenzierungsmittel beschrieben werden, sind jedoch für zahlreiche Anwendungen, wie z.B. für die Stammzelltherapie, chemische Verbindungen wünschenswert, die die Differenzierung von Zellen fördern, z.B. in Form solcher "kleiner Moleküle". Beispiele hierfür sind jedoch kaum bekannt. So wurde etwa für eine als Adhesamin bezeichnete Verbindung berichtet, dass sie in der Lage ist, die Differenzierung von Hippocampus-Neuronen zu beschleunigen (M. Hoshino et al., Biochemical Journal 427, 297 (2010)).



"Adhesamin"

Und für Derivate einer aufgrund ihrer – an einen Schraubenschlüssel erinnernden – Form Wrenchnolol genannten Verbindung wurden von einigen Forschergruppen die Transkription und damit die Expression von Genen aktivierende Wirkungen gezeigt, wodurch unter anderem Myogenese von C2C12-Zellen induziert wurde (D. Jung et al., J. Am. Chem. Soc. 131, 4774-4782 (2009)).



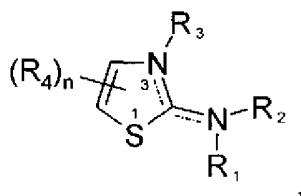
"Wrenchnolol"



Sowohl Wrenchnolol als auch Adhesamin sind freilich komplexe Verbindungen, deren Synthese mit relativ hohem Aufwand verbunden ist. Daher war es das Ziel der vorliegenden Erfindung, weitere kleine Moleküle, insbesondere solche auf Thiazolamin-Basis, herzustellen, die in der Lage sind, die Differenzierung von Säugerzellen zu beschleunigen, und die synthetisch einfacher zugänglich sind als die bekannten Differenzierungspromotoren.

OFFENBARUNG DER ERFINDUNG

Dieses Ziel wird durch Bereitstellung einer Gruppe neuer 2-Thiazolamin-Derivate erreicht, die der nachstehenden allgemeinen Formel entsprechen:



worin:

R_1 bis R_3 unabhängig voneinander aus Wasserstoff, Benzyl, Aryl und Heteroaryl ausgewählt sind oder fehlen, wobei maximal einer der Reste R_1 bis R_3 Wasserstoff ist, und R_4 aus Benzyl, Aryl und Heteroaryl ausgewählt ist,

wobei R_1 bis R_4 unabhängig voneinander gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus Halogen (F, Cl, Br, I), Hydroxy, C_{1-3} -Alkyl, C_{1-3} -Alkoxy, Carboxy, C_{1-3} -Alkylcarbonyl, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl, Nitro, Amino, Mono- und Di- C_{1-3} -alkylamino sowie Cyano, in denen die Alkylgruppen gegebenenfalls halogeniert sind, substituiert sind;

--- jeweils für eine Einfachbindung oder eine Doppelbindung steht;

$n = 0$ bis 2 ist;

wobei für den Fall $n = 1$ der Rest R_4 an Position 4 oder 5 des Thiazolrings gebunden sein kann und für den Fall $n = 2$ die Reste R_4 an den Positionen 4 und 5 des Thiazolrings gebunden sind.

Die obigen Thiazolamin-Derivate können in nur drei Syntheseschritten erhalten werden, wodurch der Aufwand und die Kosten für die Herstellung gegenüber den Verbindungen nach dem Stand der Technik deutlich gesenkt werden können. Zudem haben



sich solche Derivate in einem C2C12-Mäusezellen-Modell als wirksam bei der Förderung der Zelldifferenzierung erwiesen. Somit betrifft die Erfindung die Verwendung von Verbindungen der obigen Formel als Zelldifferenzierungsbeschleuniger.

Unter Aryl und Heteroaryl sind hierin ein- und mehrkernige aromatische Ringsysteme zu verstehen, vorzugsweise solche mit 5 bis 10 Ringatomen, noch bevorzugter aromatische Ringe mit 5 oder 6 Ringatomen. Die Heteroatome, wovon eines oder mehrere vorhanden sein können, sind vorzugsweise aus Stickstoff, Schwefel und Sauerstoff ausgewählt, wobei Stickstoff und Schwefel besonders bevorzugt werden und ein einziges Stickstoff-Heteroatom im Heteroaryl-Rest noch bevorzugter ist. Unter den Aryl- und Heteroaryl-Resten wird jedoch insbesondere Phenyl bevorzugt.

Vorzugsweise ist eine in der Formel strichliert dargestellte optionale Doppelbindung vorhanden, und zwar entweder endo- oder exocyclisch, d.h. von C2 entweder zum Thiazol- oder zum Aminstickstoff verlaufend.

Weiters sind R_1 bis R_3 vorzugsweise unabhängig voneinander aus Benzyl und Phenyl ausgewählt, und an den beiden Stickstoffatomen sind vorzugsweise nur insgesamt zwei Substituenten vorhanden. Diese beiden Substituenten sind in besonders bevorzugten Ausführungsformen je eine Phenyl- und eine Benzylgruppe.

Vorzugsweise weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen nur einen Rest R_4 auf, d.h. vorzugsweise gilt: $n = 1$. Dieser Rest ist besonders bevorzugt an C5 des Thiazolrings gebunden und ist vorzugsweise aus Aryl und Heteroaryl, noch bevorzugter aus Phenyl, Thiophenyl und Pyridinyl, ausgewählt, wobei Phenyl besonders bevorzugt ist.

Die optionalen Substituenten von R_1 bis R_4 sind vorzugsweise aus Fluor, Methyl, Trifluormethyl, Nitro, Carboxy und C_{1-3} -Alkoxycarbonyl, noch bevorzugter aus Fluor, Methyl und Nitro, ausgewählt.

Ohne sich auf eine bestimmte Theorie festlegen zu wollen, nehmen die Erfinder des vorliegenden Anmeldungsgegenstands an, dass bei Vorliegen größerer oder gar sperriger Substituenten die Wechselwirkung der erfindungsgemäßen Thiazolamin-Derivate mit Translationsfaktoren oder anderen, zum Induzieren von Zelldifferenzierung wesentlichen Komponenten der Zellen behindert wird, wodurch die Wirkung der Erfindung beeinträchtigt werden würde. Weiters wird angenommen, dass stärker elektronenanziehende Substituenten zu bevorzugen sind, da sie offenbar eine aktivierende Wirkung ausüben.

Bevorzugte Thiazolamin-Derivate der Erfindung sind die folgenden, da bei diesen Verbindungen signifikante Zelldifferenzierungsbeschleunigung ohne übermäßige Toxizität beobachtet wurde:

N-Benzyl-N,5-diphenylthiazolamin 23,
 N-Benzyl-N-phenyl-5-(2-fluorpyridin-3-yl)thiazolamin 24,
 4-(2-(N-Benzyl-N-phenylamino)thiazol-5-yl)benzoesäureethylester 25,
 N-Benzyl-N-phenyl-5-(m-nitrophenyl)thiazolamin 28,
 N-Benzyl-N-phenyl-5-(p-fluorphenyl)thiazolamin 31a,
 N-Benzyl-N-phenyl-4,5-bis(p-fluorphenyl)thiazolamin 31b,
 N-Benzyl-N-phenyl-5-(thiophen-2-yl)thiazolamin 32,
 N-(3-Benzyl-5-phenylthiazol-2(3H)-yliden)anilin 34,
 N-(3-Benzyl-5-(2-fluorpyridin-3-yl)thiazol-2(3H)-yliden)anilin 35,
 N-(3-Benzyl-5-(2-fluorpyridin-4-yl)thiazol-2(3H)-yliden)anilin 36,
 4-(3-Benzyl-2-(phenylimino)-2,3-dihydrothiazol-5-yl)benzoesäureethylester 37,
 N-(3-Benzyl-5-o-tolylthiazol-2(3H)-yliden)anilin 38,
 N-(3-Benzyl-5-p-tolylthiazol-2(3H)-yliden)anilin 39,
 N-(3-Benzyl-5-(4-nitrophenyl)thiazol-2(3H)-yliden)anilin 41,
 N-(3-Benzyl-5-(4-methoxyphenyl)thiazol-2(3H)-yliden)anilin 42,
 N-(3-Benzyl-5-(4-fluorphenyl)thiazol-2(3H)-yliden)anilin 43 und
 N-(3-Benzyl-5-(2-fluorpyridin-3-yl)thiazol-2(3H)-yliden)anilin-4-carbonsäureethylester 46.

Darunter werden aufgrund völliger Nicht-Toxizität folgende Verbindungen noch mehr bevorzugt:

N-Benzyl-N,5-diphenylthiazolamin 23,

N-Benzyl-N-phenyl-5-(m-nitrophenyl)thiazolamin 28,

N-(3-Benzyl-5-phenylthiazol-2(3H)-yliden)anilin 34,

N-(3-Benzyl-5-p-tolylthiazol-2(3H)-yliden)anilin 39,

N-(3-Benzyl-5-(4-methoxyphenyl)thiazol-2(3H)-yliden)anilin 42 und

N-(3-Benzyl-5-(4-fluorphenyl)thiazol-2(3H)-yliden)anilin 43,

wovon die folgenden drei Verbindungen die besten Ergebnisse im Hinblick auf die Beschleunigung der Zelldifferenzierung geliefert haben:

N-Benzyl-N-phenyl-5-(m-nitrophenyl)thiazolamin 28,

N-(3-Benzyl-5-p-tolylthiazol-2(3H)-yliden)anilin 39 und

N-(3-Benzyl-5-(4-fluorphenyl)thiazol-2(3H)-yliden)anilin 43.

Nachstehend wird die vorliegende Erfindung anhand von Beispielen und Vergleichsbeispielen näher erläutert, die lediglich bevorzugte Ausführungsformen illustrieren und die Erfindung keineswegs einschränken sollen.

BEISPIELE

A) Synthesen

Allgemeines

Die Schmelzpunkte wurden auf einem Kofler-Heiztischmikroskop bestimmt und sind unkorrigiert. HR-MS-Analysen wurden am Institut für Chemische Technologien und Analytik an der Technischen Universität Wien durchgeführt. Bei Aufnahme von MS- und MS/MS-Spektren wurden alle Proben mittels LC-IT-TOF-MS, Detektionsmodus: positive Ionen, analysiert. Zur nachfolgenden Auswertung wurden ausschließlich positive Ionisierungsspektren herangezogen (wobei das Quasi-Molekülion das $[M+H]^+$ -ion ist). Weitere Daten oder Beobachtungen wurden nicht berücksichtigt. GC-MS-Messungen erfolgten auf einem Thermo Finnigan Focus GC / DSQ II unter Verwendung einer Standard-Kapillarsäure BGB 5 (30 m x 0,32 mm ID) und unter Anwen-

dung eines der folgenden standardisierten Temperaturprofile: STD 100-280 °C Kurzverfahren: 2 Minuten bei 100 °C, mit 18 °C/min auf 280°C, 5 Minuten bei 280 °C; oder STD 100-280 °C Langverfahren: 2 Minuten bei 100 °C, mit 6 °C/min auf 150 °C, 3 Minuten bei 150 °C, mit 10 °C/min auf 280 °C, 10 Minuten bei 280 °C. Dünnschichtchromatographie erfolgte mit Kieselgelplatten 60 F245 von Merck. Säulenchromatographie wurde unter Verwendung von Merck-Kieselgel 60 durchgeführt. NMR-Spektren wurden auf einem BRUKER AC 200 FT-NMR-Spektrometer mit TMS (Tetramethylsilan) als internem Standard aufgenommen. Lösungsmittel und Reagenzien wurden aus kommerziellen Quellen bezogen. Die Lösungsmittel wurden vor Gebrauch gegebenenfalls destilliert und getrocknet.

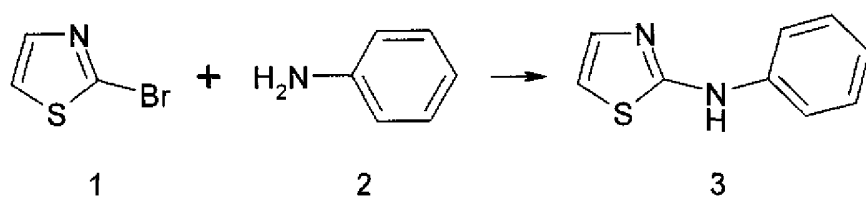
Synthesebeispiele 1-9 – Herstellung der Thiazolamine

Allgemeines Verfahren A

1,0 Äquivalente des entsprechenden Halogenthiazols, 1,5 Äquivalente des entsprechenden Amins und 0,5 Äquivalente p-Toluolsulfonsäure (p-TsOH) wurden in Isopropanol (i-PrOH) gelöst, und das Reaktionsgemisch wurde bei 80 °C gerührt, bis vollständiger Umsatz zu beobachten war. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit Ethylacetat (EtOAc) verdünnt und mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung und Kochsalzlösung gewaschen. Die Reinigung erfolgte mittels Kugelrohrdestillation.

Synthesebeispiel 1

Herstellung von N-Phenyl-2-thiazolamin 3



Gemäß dem obigen allgemeinen Verfahren A wurden 41 mg (0,25 mmol) 2-Bromthiazol 1 in Gegenwart von p-TsOH mit Anilin 2 umgesetzt. Nach 3 d Rühren und Kugelrohrdestillation wurde die Titelverbindung 3 (40 mg, 90 % d.Th.) erhalten.

Fp.: 128-129 °C (Lit.: 128-129°C)

R_f (PE/EtOAc 4:1): 0,51

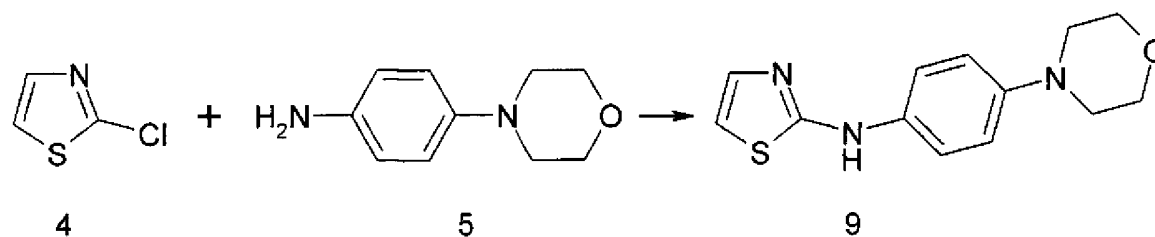
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 6,63 (d, $J=3,6\text{Hz}$, 1H, H5), 7,02-7,11 (m, $J=4,3\text{Hz}$, 1H, H4'), 7,30 (d, $J=3,6\text{Hz}$, 1H, H4), 7,35-7,37 (m, 4H, PhH').

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ : 106,5 (d), 118,0 (d, C2', C6'), 122,5 (d), 129,3 (d, C3', C5'), 138,0 (d), 141,1 (s), 166,6 (s).

MS m/z (CI, NH_3): 175 (100, M^+), 150 (16), 104 (19), 77 (27), 58 (18).

Synthesebeispiel 2

Herstellung von N-(4-Morpholinophenyl)-2-thiazolamin 9



Gemäß dem obigen allgemeinen Verfahren A wurden 48 mg (0,40 mmol) 2-Chlorthiazol 4 in Gegenwart von p-TsOH mit 4-Morpholinoanilin 5 umgesetzt. Nach 13 d Rühren und Kugelrohrdestillation wurde die Titelverbindung 9 (90 mg, 87 % d.Th.) als dunkelbrauner Feststoff erhalten.

Fp.: 200-201 °C

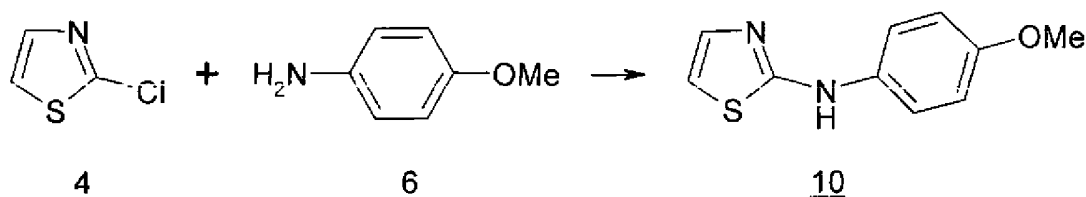
R_f (PE/EtOAc 2:1): 0,19

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 2,99-3,03 (m, 4H, $-\text{CH}_2$), 3,70-3,75 (m, 4H, $-\text{CH}_2$), 6,97 (d, $J=3,5\text{Hz}$, 1H, H5), 6,90 (d, $J=8,8\text{Hz}$, 2H, H2', H6'), 7,17 (d, $J=3,6\text{Hz}$, 1H, H4), 7,47 (d, $J=8,6\text{Hz}$, 2H, H3', H5'), 9,89 (s, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ : 49,2 (t, $-\text{CH}_2$), 66,1 (t, $-\text{CH}_2$), 107,4 (d), 116,0 (d, C2', C6'), 118,2 (d, C3', C5'), 134,1 (s), 138,8 (d), 145,9 (s), 164,7 (s).

MS m/z (CI, NH_3): 261 (100, M^+), 203 (58), 175 (10), 101 (16), 77 (8).

HRMS (CI, NH_3): MH^+ , gef.: 262,1013; ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OS}$: 262,1009.

Synthesebeispiel 3Herstellung von N-(4-Methoxyphenyl)-2-thiazolamin 10

Gemäß dem obigen allgemeinen Verfahren A wurden 60 mg (0,50 mmol) 2-Chlorthiazol 4 in Gegenwart von p-TsOH mit 4-Methoxyanilin 6 umgesetzt. Nach 13 d Rühren und Kugelrohrdestillation wurde die Titelverbindung 10 (100 mg, 97 % d.Th.) als dunkelbrauner Feststoff erhalten.

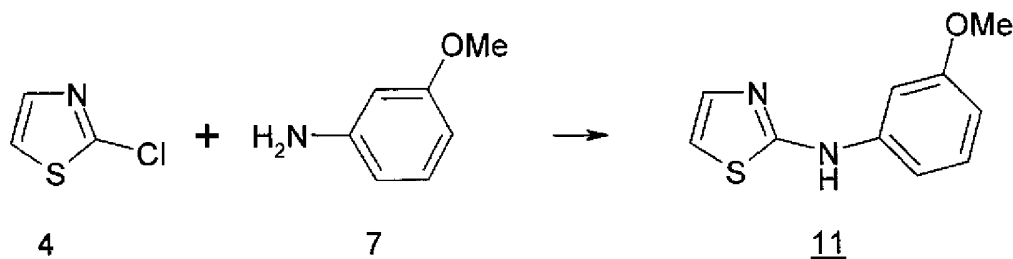
Fp.: 126-127 °C (Lit.: 126-127 °C)

R_f (PE/EtOAc 2:1): 0,65

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 3,81 (s, 3H, -OCH₃), 6,55 (d, J=3,6Hz, 1H, H₅), 6,91 (m, 2H, H_{2'}, H_{6'}), 7,22 (d, J=3,6Hz, 1H, H₄), 7,23-7,31 (m, 2H, H_{3'}, H_{5'}).

¹³C-NMR (50 MHz, DMSO-d₆) δ: 55,0 (q, -OCH₃), 107,4 (d), 114,1 (d, C_{2'}, C_{6'}), 118,6 (d, C_{3'}, C_{5'}), 134,8 (d), 138,7 (s), 153,9 (s), 164,1 (s).

MS m/z (CI, NH₃): 206 (100, M⁺), 191 (92), 163 (10), 136 (18), 58 (8).

Synthesebeispiel 4Herstellung von N-(3-Methoxyphenyl)-2-thiazolamin 11

Gemäß dem obigen allgemeinen Verfahren A wurden 60 mg (0,50 mmol) 2-Chlorthiazol 4 in Gegenwart von p-TsOH mit 3-Methoxyanilin 7 umgesetzt. Nach 13 d Rühren und Kugelrohrdestillation, Umkristallisation aus LP und MPLC (LP:EtOAc 3:1) wurde die Titelverbindung 11 (49 mg, 46 % d.Th.) als brauner Feststoff erhalten.

Fp.: 81-83 °C

R_f (PE/EtOAc 2:1): 0,85

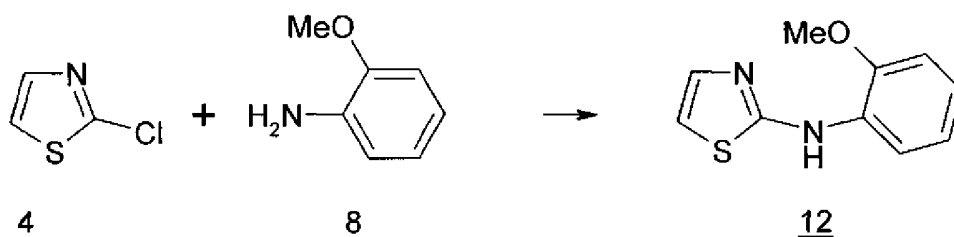
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 3,80 (s, 3H, -OCH₃), 6,52 (d, J=3,6Hz, 1H, H5), 6,90-6,92 (m, 2H, PhH'), 7,20 (d, J=3,6Hz, 1H, H4), 7,21-7,30 (m, 2H, PhH').

¹³C-NMR (50 MHz, DMSO-d₆) δ: 54,4 (q, -OCH₃), 102,0 (d, ArC), 105,9 (d, ArC), 108,4 (d, ArC), 109,3 (d, ArC), 129,5 (d, ArC), 138,3 (d, ArC), 142,9 (s), 159,5 (s), 163,8 (s).

MS m/z (Cl, NH₃): 206 (100), 190 (15), 163 (7), 103 (8).

Synthesebeispiel 5

Herstellung von N-(2-Methoxyphenyl)-2-thiazolamin 12



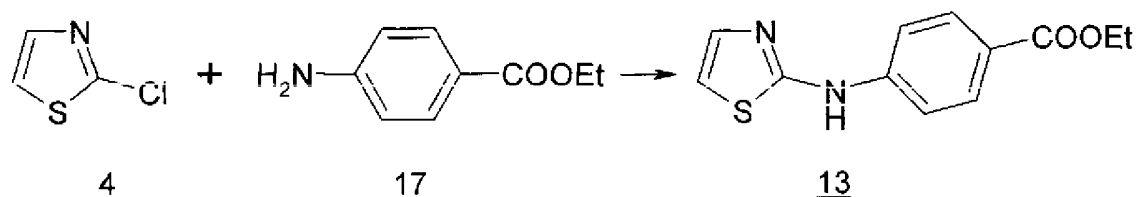
Gemäß dem obigen allgemeinen Verfahren A wurden 60 mg (0,50 mmol) 2-Chlorthiazol 4 in Gegenwart von p-TsOH mit 2-Methoxyanilin 8 umgesetzt. Nach 13 d Rühren und Kugelrohrdestillation wurde die Titelverbindung 12 (88 mg, 85 % d.Th.) als rotbrauner Feststoff erhalten.

Fp.: 126-128 °C

R_f (PE/EtOAc 2:1): 0,85

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 3,89 (s, 3H, -OCH₃), 6,65 (d, J=3,6Hz, 1H, H5), 6,87-7,02 (m, 3H, PhH'), 7,31 (d, J=3,6Hz, 1H, H4), 7,83 (bs, 1H, NH), 7,95-8,00 (m, 1H, PhH').

MS m/z (Cl, NH₃): 206 (52, M⁺), 175 (100), 147 (12), 108 (18), 78 (8).

Synthesebeispiel 6Herstellung von 4-(Thiazol-2-ylamino)benzoesäureethylester 13

Gemäß dem obigen allgemeinen Verfahren A wurden 60 mg (0,50 mmol) 2-Chlorthiazol 4 in Gegenwart von p-TsOH mit 4-Aminobenzoesäureethylester (Benzocain) 17 umgesetzt. Nach 1,5 d Rühren und Kugelrohrdestillation wurde die Titelverbindung 13 (120 mg, 97 % d.Th.) als hellbrauner Feststoff erhalten.

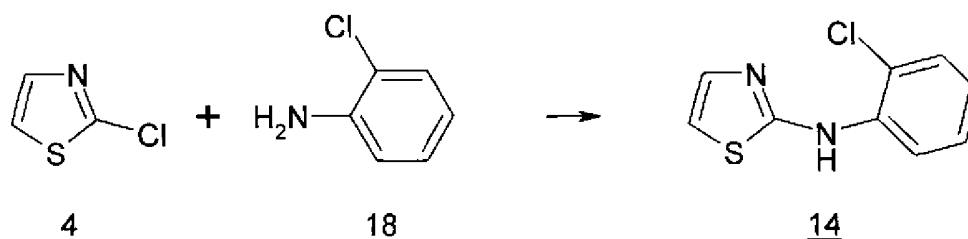
Fp.: 155-156 °C

 R_f (PE/EtOAc 2:1): 0,75

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1,40 (t, $J=7,1\text{Hz}$, 3H, $-\text{CH}_3$), 4,37 (q, $J=7,1\text{Hz}$, 2H, $-\text{CH}_2$), 6,76 (d, $J=3,6\text{Hz}$, 1H, H5), 7,36-7,44 (m, 3H, H2', H6', H4), 8,04 (d, $J=8,8\text{Hz}$, 2H, H3', H5').

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, DMSO-d_6) δ : 14,4 (q, $-\text{CH}_3$), 60,8 (t, $-\text{OCH}_2$), 108,7 (d, C5), 116,0 (d, C2', C6'), 123,8 (s), 131,4 (d, C3', C5'), 138,3 (d), 144,5 (s), 164,3 (s), 166,2 (s, C=O).

MS m/z (Cl, NH_3): 248 (100, M^+), 202 (62), 175 (19), 131 (8), 102 (20), 58 (11).

Synthesebeispiel 7Herstellung von N-(2-Chlorphenyl)-2-thiazolamin 14

Gemäß dem obigen allgemeinen Verfahren A wurden 60 mg (0,50 mmol) 2-Chlorthiazol 4 in Gegenwart von p-TsOH mit 2-Chloranilin 18 umgesetzt. Nach 2 d Rühren und Kugelrohrdestillation wurde die Titelverbindung 14 (100 mg, 95 % d.Th.) als farbloser Feststoff erhalten.

Fp.: 87-90 °C (Lit.: 88-90 °C)

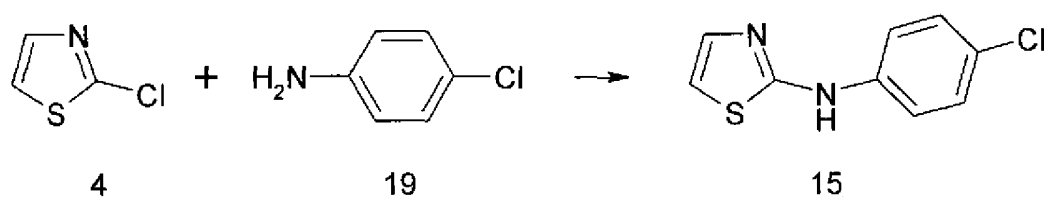
R_f (PE/EtOAc 2:1): 0,85

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 6,61 (d, J=3,6Hz, 1H, H5), 7,20-7,26 (m, 6H, PhH', H4).

MS m/z (Cl, NH₃): 210 (100), 183 (12), 138 (17), 87 (18).

Synthesebeispiel 8

Herstellung von N-(4-Chlorphenyl)-2-thiazolamin 15



Gemäß dem obigen allgemeinen Verfahren A wurden 60 mg (0,50 mmol) 2-Chlorthiazol 4 in Gegenwart von p-TsOH mit 4-Chloranilin 19 umgesetzt. Nach 2 d Rühren und Kugelrohrdestillation wurde die Titelverbindung 15 (80 mg, 76 % d.Th.) als farbloser Feststoff erhalten.

Fp.: 166-168 °C (Lit.: 167-168 °C)

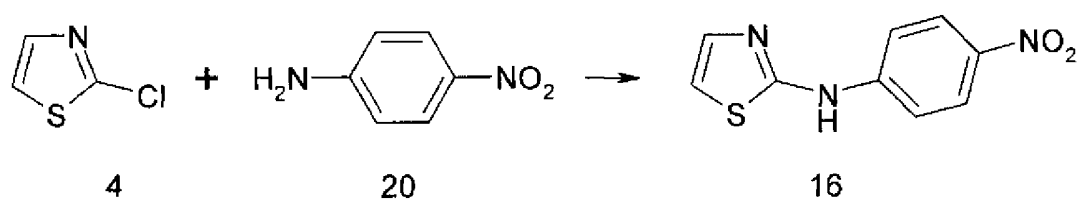
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 6,67 (d, J=3,6Hz, H5), 7,26-7,32 (m, 6H, ArH, H4), 8,14 (s, 1H, -NH).

¹³C-NMR (50 MHz, DMSO-d₆) δ: 108,3 (d, ArC), 118,1 (d, ArC), 123,8 (d, ArC), 127,7 (d, ArC), 136,4 (s), 138,0 (d, ArC), 140,5 (d, ArC), 162,9 (s), 163,5 (s).

MS m/z (Cl, NH₃): 210 (32, M⁺), 175 (100), 131 (11), 87 (12).

Synthesebeispiel 9

Herstellung von N-(4-Nitrophenyl)-2-thiazolamin 16



Gemäß dem obigen allgemeinen Verfahren A wurden 60 mg (0,50 mmol) 2-Chlorthiazol 4 in Gegenwart von p-TsOH mit 4-Nitroanilin 20 umgesetzt. Nach 12 h Rühren

und Kugelrohrdestillation wurde die Titelverbindung 16 (104 mg, 98 % d.Th.) als hell-orangefarbener Feststoff erhalten.

Fp.: 164-165 °C

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 6,79 (d, $J=3,6\text{Hz}$, H5), 7,40 (d, $J=3,6\text{Hz}$, H4), 7,50 (t, $J=8,2\text{Hz}$, 1H, H5'), 7,74 (dd, $J=7,0\text{Hz}$, $J=2,3\text{Hz}$, 1H, H6'), 7,87 (dd, $J=7,1\text{Hz}$, $J=2,0\text{Hz}$, 1H, H4'), 8,31 (s, 1H, -NH), 8,36-8,38 (m, 1H, H2').

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, $\text{DMSO-d}_6/\text{Aceton-d}_6$) δ : 110,3 (d, ArC), 111,8 (d, ArC), 116,3 (d, ArC), 123,5 (d, ArC), 130,7 (d, ArC), 140,0 (d, ArC), 143,4 (s), 149,8 (s), 164,2 (s).

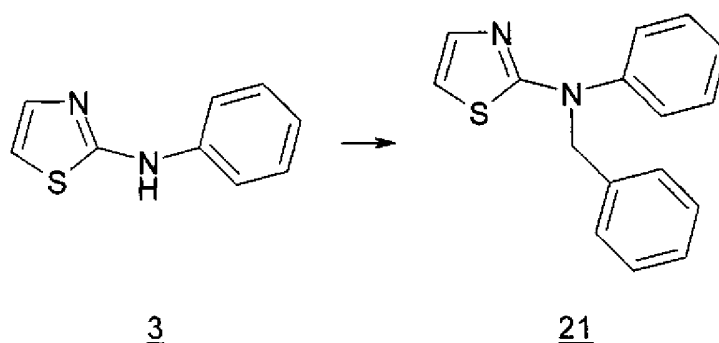
MS m/z (CI, NH_3): 221 (100, M^+), 174 (34), 131 (15), 90 (6), 58 (10).

HRMS (CI, NH_3): MH^+ , gef.: 222,0332; ber. für $\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: 222,0338.

Synthesebeispiele 10 und 11 – Einführung von N-Benzylgruppen

Synthesebeispiel 10

Herstellung von N-Benzyl-N-phenyl-2-thiazolamin 21



N-Phenyl-2-thiazolamin 3 (30 mg, 0,17 mmol, 1,0 Äquiv.), Benzylbromid (38 mg, 0,22 mmol, 1,3 Äquiv.) und NaH (4,1 mg, 0,17 mmol, 1,0 Äquiv.) wurden in trockenem DMF (2 ml) gelöst und bei Raumtemperatur 5 h lang gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit EtOAc verdünnt, am Rotationsverdampfer über Kieselgel eingeeengt und mittels MPLC gereinigt (LP:EtOAc 85:15 + 5 % TEA). Die Titelverbindung 21 wurde als beigefarbener Feststoff erhalten (30 mg, 66 % d.Th.).

Fp.: 79-80 °C

R_f (PE/EtOAc 5:2): 0,20

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 5,12 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$), 6,40 (d, $J=3,7\text{Hz}$, H4), 7,15-7,33 (m, 10H, ArH).

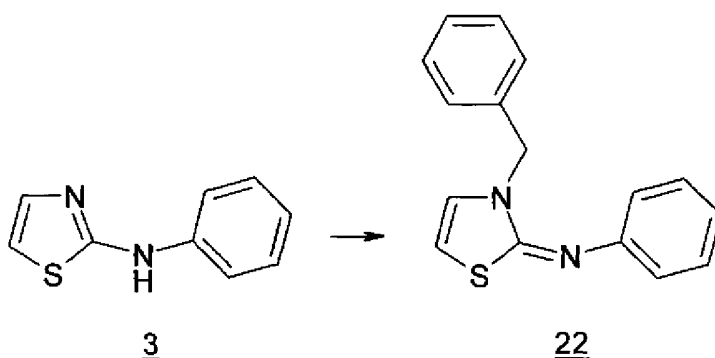
^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3) δ : 56,6 (t, $-\text{CH}_2$), 107,7 (d), 126,2 (d, ArC), 126,8 (d, ArC), 127,2 (d, ArC), 127,7 (d, ArC), 128,5 (d, ArC), 129,8 (d, ArC), 137,7 (s), 139,3 (d), 145,3 (s), 170,9 (s).

MS m/z (CI, NH_3): 266 (56, M^+), 174 (100), 167 (30), 131 (11), 91 (16).

HRMS (CI, NH_3): MH^+ , gef.: 267,0955; ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{S}$: 267,0950.

Synthesebeispiel 11

Herstellung von N-(3-Benzylthiazol-2(3H)-yliden)anilin 22



N-Phenyl-2-thiazolamin 3 (264 mg, 1,50 mmol, 1,0 Äquiv.), Benzylbromid (334 mg, 1,96 mmol, 1,3 Äquiv.) und Triethylamin (152 mg, 1,50 mmol, 1,0 Äquiv.) wurden bei 0 °C in trockenem Dioxan (4 ml) gelöst, langsam erwärmen gelassen und bei 120 °C auf einem Heizblock 3 d lang gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit EtOAc verdünnt, am Rotationsverdampfer über Kieselgel eingeeengt und mittels MPLC gereinigt (LP:EtOAc 85:15 + 4 % TEA). Die Titelverbindung 22 wurde als hellgelber Feststoff erhalten (287 mg, 72 % d.Th.).

Fp.: 94-95 °C

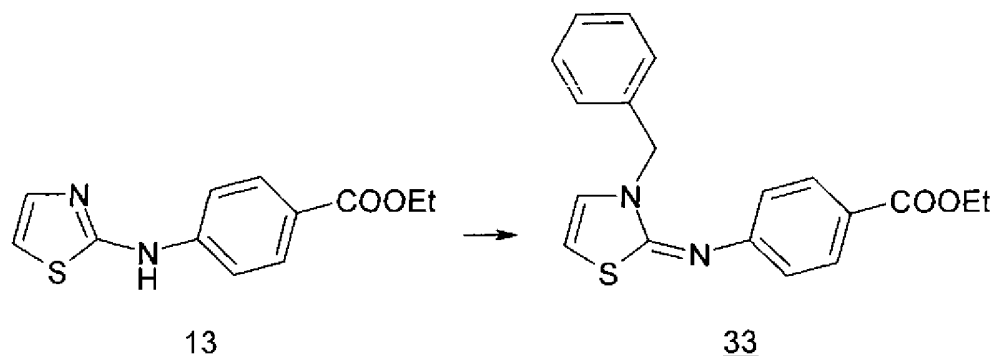
R_f (PE/EtOAc 5:2): 0,20

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3) δ : 5,06 (s, 2H, $-\text{CH}_2$), 5,85 (d, $J=4,9\text{Hz}$, 1H, H5), 6,50 (d, $J=4,9\text{Hz}$, 1H, H4), 7,00-7,10 (m, 3H, ArH), 7,33-7,37 (m, 7H, ArH).

^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3) δ : 49,8 (t, $-\text{CH}_2$), 97,6 (d, 1H, C5), 121,4 (d, ArC), 123,2 (d), 126,3 (s), 128,1 (s), 128,6 (d, ArC), 129,4 (d, ArC), 136,8 (s).

MS m/z (CI, NH_3): 266 (42, M^+), 167 (100), 131 (10), 91 (18), 15 (8).

HRMS (CI, NH_3): MH^+ , gef.: 267,0954; ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{S}$: 267,0950.

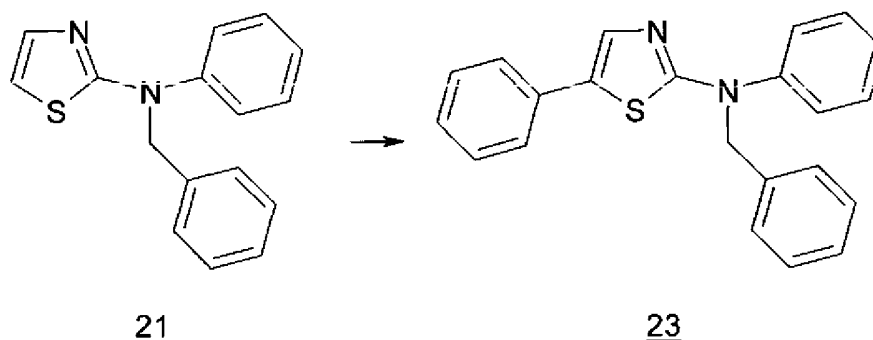
Synthesebeispiel 12Herstellung von N-(3-Benzylthiazol-2(3H)-yliden)anilin 33

4-(Thiazol-2-ylamino)benzoesäureethylester 13 (120 mg, 0,48 mmol, 1,0 Äquiv.), Benzylbromid (106 mg, 0,62 mmol, 1,3 Äquiv.) und Triethylamin (48 mg, 0,48 mmol, 1,0 Äquiv.) wurden bei 0 °C in trockenem Dioxan (4 ml) gelöst, langsam erwärmen gelassen und bei 120 °C auf einem Heizblock 3 d lang gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit EtOAc verdünnt, am Rotationsverdampfer über Kieselgel eingeeengt und mittels MPLC gereinigt (LP:EtOAc 85:15 + 4 % TEA). Die Titelverbindung 33 wurde als gelblicher Feststoff erhalten (138 mg, 85 % d.Th.).

Beispiele 1 bis 10 – Arylierungen von Thiazolamin 21

Allgemeines Verfahren B

1,0 Äquivalent des Thiazolamin-Derivats 21, 2,0 Äquivalente des entsprechenden Halogenaryls, 2,0 Äquivalente Kaliumacetat (KOAc) und 0,01 Äquivalente Pd(OAc)₂ wurden in dieser Reihenfolge in ein Reaktionsgefäß gefüllt. N,N-Dimethylacetamid (DMAc) wurde zugesetzt, wonach das Reaktionsgefäß evakuiert und dreimal mit Argon gespült wurde. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend bei 120 °C gerührt, bis vollständiger Umsatz erzielt war. Danach wurde das Reaktionsgemisch mit EtOAc verdünnt und am Rotationsverdampfer direkt über Kieselgel eingeeengt. Die anschließende Reinigung erfolgte mittels MPLC (sofern nichts anderes angegeben ist mit LP:EtOAc 95:5→0:100 + 3 % Triethylamin).

Beispiel 1Herstellung von N-Benzyl-N,5-diphenylthiazolamin 23

Gemäß dem obigen Allgemeinen Verfahren B wurden 40 mg 21 mit Iodbenzol 48 h lang umgesetzt. Mittels MPLC wurde die Titelverbindung 23 als hellbrauner Feststoff erhalten (43 mg, 85 % d.Th.).

Fp.: 65-66 °C

R_f (PE/EtOAc 5:2): 0,45

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 5,12 (s, 2H, -CH₂), 7,06-7,29 (m, 15H, ArH), 7,37 (s, 1H, H4).

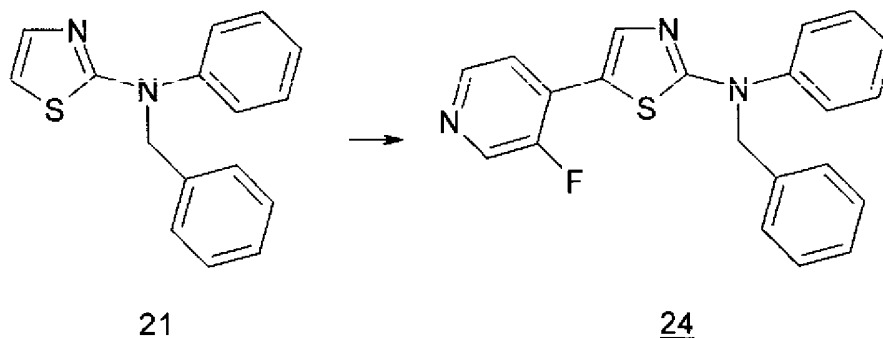
¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 56,7 (t, -CH₂), 125,4 (d, ArC), 126,4 (d, ArC), 126,7 (d, ArC), 127,1 (d, ArC), 127,3 (d, ArC), 127,9 (d, ArC), 128,5 (d, ArC), 128,8 (d, ArC), 129,9 (d, ArC), 132,5 (s), 134,7 (d, C1'''), 137,6 (s), 145,0 (s), 169,6 (s).

MS m/z (CI, NH₃): 343 (16), 342 (62, M⁺), 252 (20), 251 (100), 250 (79), 219 (19), 134 (20), 91 (73).

HRMS (CI, NH₃): MH⁺, gef.: 343,1281; ber. für C₂₂H₁₈N₂S: 343,1263.

Beispiel 2

Herstellung von N-Benzyl-N-phenyl-5-(2-fluorpyridin-3-yl)thiazolamin 24



Gemäß dem obigen Allgemeinen Verfahren B wurden 60 mg 21 mit 2-Fluor-3-iodpyridin 4 h lang umgesetzt. Mittels MPLC wurde die Titelverbindung 24 als beigefarbener Feststoff erhalten (78 mg, 94 % d.Th.).

Fp.: 117-118 °C

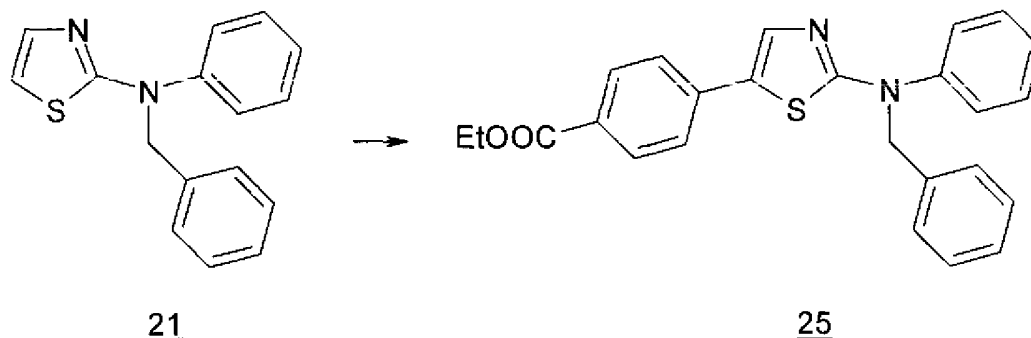
R_f (PE/EtOAc 10:1): 0,33

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 5,13 (s, 2H, -CH₂), 7,03 (dt, J=5,4Hz, J_{HF}=2,1Hz, 1H, H5'''), 7,18-7,32 (m, 10H, ArH), 7,59-7,64 (m, 2H, ArH), 7,90 (d, J=3,6Hz, ArH).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 55,9 (t, -CH₂), 116,1 (dd, J=29,2Hz, C6'''), 118,8 (ds, J=9,1Hz, C1'''), 121,7 (ds, J_{CF}=4,3Hz, C5), 126,7 (d, ArC), 127,5 (d, ArC), 127,6 (d, ArC), 127,9 (d, ArC), 128,5 (d, ArC), 130,1 (d, ArC), 137,1 (dd, J=4,8Hz, C5'''), 137,2 (s, Ar), 139,8 (dd, J_{CF}=10,0Hz, C4), 144,3 (dd, J_{CF}=14,7Hz, C4'''), 144,6 (s, Ar), 158,6 (ds, J_{CF}=241Hz, C2'''), 170,9 (s).

MS m/z (CI, NH₃): 361 (45, M⁺), 269 (52), 167 (64), 140 (10), 110 (12), 91 (100).

HRMS (CI, NH₃): MH⁺, gef.: 362,1130; ber. für C₂₁H₁₆FN₃S: 362,1122.

Beispiel 3Herstellung von 4-(2-(N-Benzyl-N-phenylamino)thiazol-5-yl)benzoesäureethylester 25

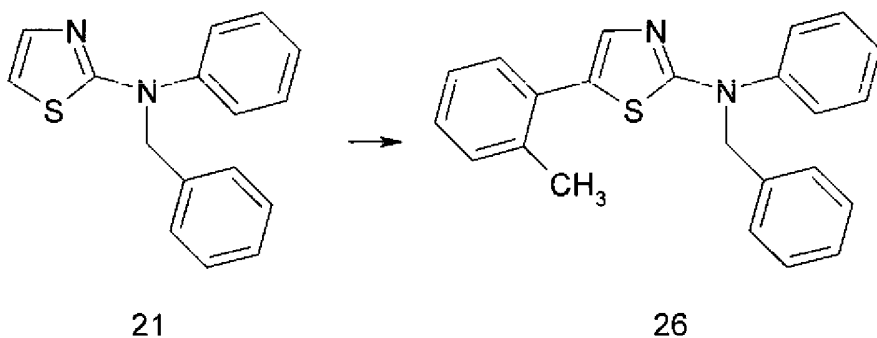
Gemäß dem obigen Allgemeinen Verfahren B wurden 32 mg 21 mit 4-Iodbenzoesäureethylester 24 h lang umgesetzt. Mittels MPLC wurde die Titelverbindung 25 als gelbes Öl erhalten (30 mg, 60 % d.Th.).

R_f (PE/EtOAc 10:1): 0,48

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1,28 (t, $J=7,1\text{Hz}$, 3H, $-\text{CH}_3$), 4,24 (q, $J=7,1\text{Hz}$, 2H, $-\text{OCH}_2$), 5,10 (s, 2H, $-\text{CH}_2$), 7,14-7,32 (m, 13H, ArH), 7,47 (s, 1H, H4), 7,84 (d, $J=8,4\text{Hz}$, H3'', H5'').

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ : 14,1 (q, $-\text{CH}_3$), 55,8 (t, $-\text{CH}_2$), 61,2 (t, $-\text{OCH}_2$), 124,6 (d, ArC), 126,4 (s), 126,6 (d, ArC), 127,4 (d, ArC), 127,5 (d, ArC), 127,8 (d, ArC), 128,1 (s), 128,5 (d, ArC), 130,0 (d, ArC), 130,2 (d, ArC), 136,8 (d, ArC), 137,4 (s), 144,6 (s), 166,6 (s), 170,4 (s, C=O)* (*ein Singulett fällt mit einem anderen Peak zusammen).

HRMS (CI, NH_3): MH^+ , gef.: 415,1478; ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: 414,1475.

Beispiel 4 – VergleichsbeispielHerstellung von N-Benzyl-N-phenyl-5-(o-tolyl)thiazolamin 26

Gemäß dem obigen Allgemeinen Verfahren B wurden 40 mg 21 mit 2-Iodtoluol 20 h lang umgesetzt. Mittels MPLC wurde die Titelverbindung 26 als beigefarbener Feststoff erhalten (43 mg, 80 % d.Th.).

Fp.: 71-73 °C

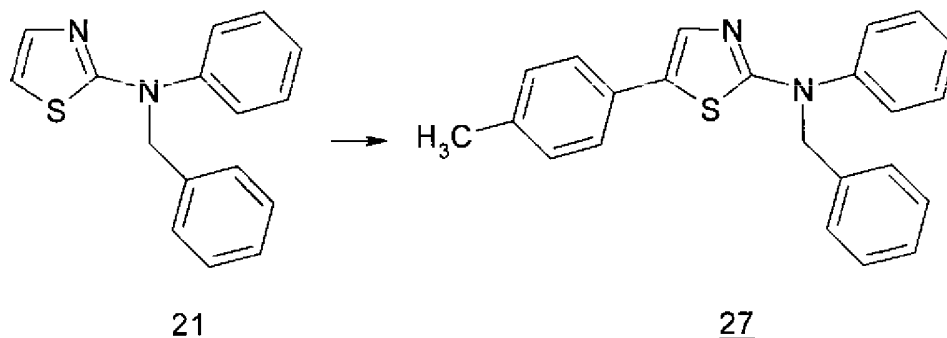
R_f (PE/EtOAc 10:1): 0,44

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 2,31 (s, 3H, -CH₃), 5,12 (s, 2H, -CH₂), 7,11-7,28 (m, 15H, ArH).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 21,4 (q, -CH₃), 56,2 (t, -CH₂), 126,0 (d, ArC), 126,1 (s), 126,3 (d, ArC), 126,9 (d, ArC), 127,3 (d, ArC), 127,4 (d, ArC), 127,8 (d, ArC), 128,5 (d, ArC), 129,8 (d, ArC), 130,2 (d, ArC), 130,8 (d, ArC), 131,4 (s), 136,0 (s), 137,4 (d, ArC), 137,6 (s), 145,1 (s), 170,1 (s).

MS m/z (CI, NH₃): 356 (65, M⁺), 167 (88), 147 (38), 115 (88), 91 (100), 65 (26).

HRMS (CI, NH₃): MH⁺, gef.: 357,1427; ber. für C₂₃H₂₀N₂S: 357,1420.

Beispiel 5 – VergleichsbeispielHerstellung von N-Benzyl-N-phenyl-5-(p-tolyl)thiazolamin 27

Gemäß dem obigen Allgemeinen Verfahren B wurden 75 mg 21 mit 4-Iodtoluol 20 h lang umgesetzt. Mittels MPLC wurde die Titelverbindung 27 als beigefarbener Feststoff erhalten (77 mg, 77 % d.Th.).

Fp.: 105-108 °C

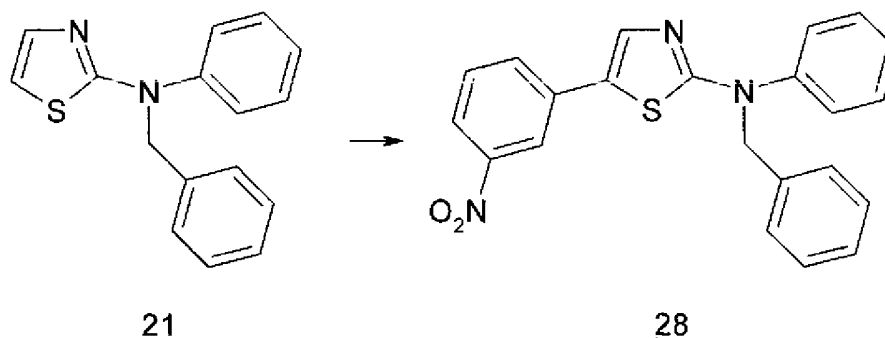
R_f (PE/EtOAc 10:1): 0,48

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 2,22 (s, 3H, -CH₃), 5,11 (s, 2H, -CH₂), 6,98-7,02 (m, 3H, ArH), 7,15-7,26 (m, 12H, ArH), 7,32 (s, 1H, H₄).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 21,2 (q, -CH₃), 56,1 (t, -CH₂), 125,4 (d, ArC), 126,3 (d, ArC), 127,0 (d, ArC), 127,3 (d, ArC), 127,8 (d, ArC), 127,9 (s), 128,5 (d, ArC), 129,5 (d, ArC), 129,9 (d, ArC), 134,3 (d, ArC), 136,5 (s), 137,6 (s), 145,0 (s), 169,3 (s)* (*ein Singulett fällt mit einem anderen Peak zusammen).

MS m/z (CI, NH₃): 356 (48, M⁺), 265 (100), 233 (10), 167 (44), 105 (10), 91 (58).

HRMS (CI, NH₃): MH⁺, gef.: 357,1427; ber. für C₂₃H₂₀N₂S: 357,1420.

Beispiel 6Herstellung von N-Benzyl-N-phenyl-5-(m-nitrophenyl)thiazolamin 28

Gemäß dem obigen Allgemeinen Verfahren B wurden 30 mg 21 mit 3-Iodnitrobenzol 20 h lang umgesetzt. Mittels MPLC (LP:EtOAc 75:25→0:100 + 3 % Triethylamin) wurde die Titelverbindung 28 als hellorangefarbener Feststoff erhalten (41 mg, 51 % d.Th.).

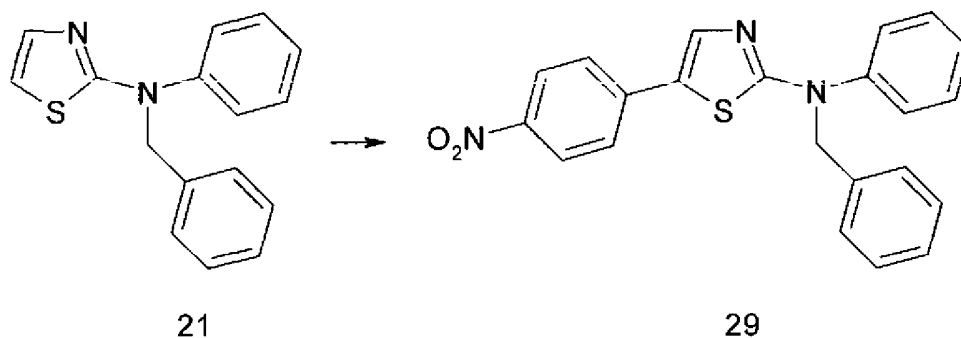
Fp.: 109-110 °C

R_f (PE/EtOAc 5:2): 0,69

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ: 5,23 (s, 2H, -CH₂), 7,24-7,35 (m, 6H, ArH), 7,45-7,50 (m, 3H, ArH), 7,58 (t, J=8,0Hz, 1H, H5'''), 7,92 (s, 1H, H4), 8,00 (dd, J=8,0Hz, J=2,0Hz, 1H, H4'''), 8,16 (s, 1H, H2'''), 8,28 (dt, J=7,3Hz, J=2,1Hz, 1H, H4'''), 8,84 (d, J=8,0Hz, 1H, ArH).

¹³C-NMR (50 MHz, DMSO-d₆) δ: 55,2 (t, -CH₂), 118,6 (d, ArC), 120,8 (d, ArC), 123,2 (s), 123,9 (d, ArC), 127,2 (d, ArC), 127,3 (d, ArC), 127,4 (d, ArC), 128,4 (d, ArC), 130,0 (d, ArC), 130,5 (d, ArC), 130,9 (d, ArC), 133,5 (d, ArC), 133,7 (s), 137,3 (d, ArC), 138,1 (s), 144,1 (s), 148,3 (s), 169,7 (s).

HRMS (CI, NH₃): MH⁺, gef.: 388,1118; ber. für C₂₂H₁₇N₃O₂S: 388,1114.

Beispiel 7 – VergleichsbeispielHerstellung von N-Benzyl-N-phenyl-5-(p-nitrophenyl)thiazolamin 29

Gemäß dem obigen Allgemeinen Verfahren B wurden 69 mg 21 mit 4-Iodnitrobenzol 20 h lang umgesetzt. Mittels MPLC (LP:EtOAc 70:30→0:100 + 3 % Triethylamin) wurde die Titelverbindung 29 als dunkelorangefarbener Feststoff erhalten (20 mg, 20 % d.Th.).

Fp.: 197-200 °C

R_f (PE/EtOAc 5:2): 0,66

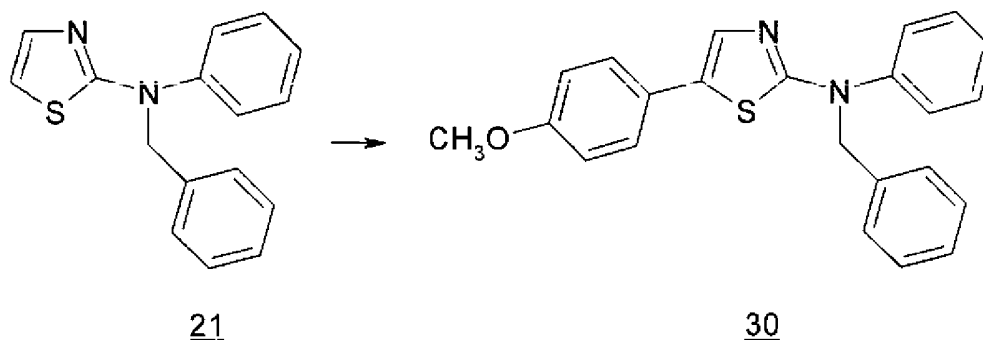
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 5,25 (s, 2H, -CH₂), 7,30-7,47 (m, 6H, ArH), 7,46-7,48 (m, 4H, ArH), 7,66 (d, J=8,8Hz, 2H, H2''', H4'''), 8,00 (s, 1H, H4), 8,13 (d, J=8,7Hz, H3''', H5''').

¹³C-NMR (50 MHz, Aceton-d₆) δ: 55,9 (t, -CH₂), 124,3 (d, ArC), 124,8 (s), 125,0 (d, ArC), 126,9 (d, ArC), 127,3 (d, ArC), 127,8 (d, ArC), 128,0 (d, ArC), 128,4 (d, ArC), 130,1 (d, ArC), 137,6 (s), 139,3 (s), 139,4 (d, ArC), 144,5 (s), 145,6 (s), 171,4 (s).

HRMS (CI, NH₃): MH⁺, gef.: 388,1118; ber. für C₂₂H₁₇N₃O₂S: 388,1114.

Beispiel 8

Herstellung von N-Benzyl-N-phenyl-5-(p-methoxyphenyl)thiazolamin 30



Gemäß dem obigen Allgemeinen Verfahren B wurden 30 mg 21 mit 4-Iodanisol 20 h lang umgesetzt. Mittels MPLC wurde die Titelverbindung 30 als beigefarbenes Öl erhalten (21 mg, 47 % d.Th.).

R_f (PE/EtOAc 5:2): 0,66

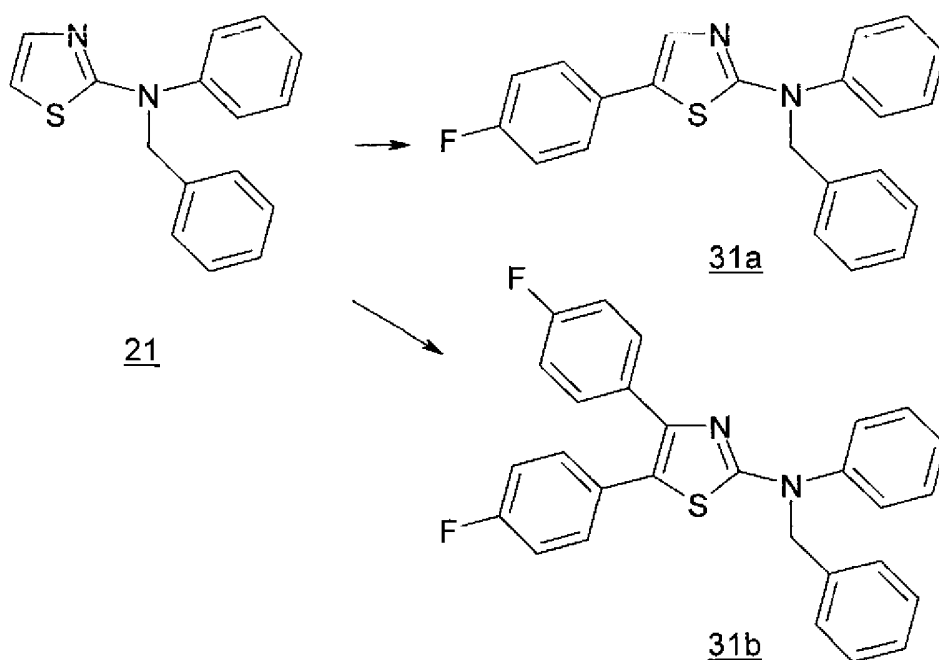
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 3,72 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 5,12 (s, 2H, $-\text{CH}_2$), 6,74-6,79 (m, 2H, ArH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ : 54,5 (q, $-\text{OCH}_3$), 56,4 (t, $-\text{CH}_2$), 114,3 (d, ArC), 125,1 (s), 126,2 (d, ArC), 126,8 (d, ArC), 126,9 (d, ArC), 127,2 (d, ArC), 127,6 (s), 127,7 (d, ArC), 128,5 (d, ArC), 129,8 (d, ArC), 133,6 (d, ArC), 137,5 (s), 145,1 (s), 158,6 (s), 169,0 (s).

HRMS (CI, NH_3): MH^+ , gef.: 373,1374; ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{OS}$: 373,1369.

Beispiel 9

Herstellung von N-Benzyl-N-phenyl-5-(p-fluorphenyl)thiazolamin 31a und
N-Benzyl-N-phenyl-4,5-bis(p-fluorphenyl)thiazolamin 31b



Gemäß dem obigen Allgemeinen Verfahren B wurden 40 mg 21 mit 4-Iodfluorbenzol 20 h lang umgesetzt. Mittels MPLC wurden die Titelverbindung 31a als brauner Feststoff (39 mg, 71 % d.Th.) und die Titelverbindung 31b als gelber Feststoff erhalten (8 mg, 12 % d.Th.).

31a:

R_f (PE/EtOAc 10:1): 0,40

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 5,05 (s, 2H, $-\text{CH}_2$), 6,85-6,95 (m, 2H, ArH), 7,17-7,30 (m, 13H, ArH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ : 55,5 (t, $-\text{CH}_2$), 114,6 (dd, $J_{\text{CF}}=22\text{Hz}$, $\text{C}2'''$, $\text{C}6'''$), 125,3 (d, ArC), 125,5 (s, Ar), 125,9 (dd, $J_{\text{CF}}=8\text{Hz}$, $\text{C}3'''$, $\text{C}6'''$), 126,1 (d, ArC), 126,3 (d, ArC), 126,7 (d, ArC), 127,5 (d, ArC), 127,6 (s, Ar), 128,9 (d, ArC), 133,7 (d, ArC), 136,4 (s, Ar), 144,0 (s, Ar), 160,1 (ds, $J_{\text{CF}}=247\text{Hz}$, $\text{C}4'''$), 168,5 (s).

MS m/z (CI, NH_3): 360 (49, M^+), 269 (100), 91 (94), 167 (72), 152 (24).

HRMS (CI, NH_3): MH^+ , gef.: 361,1171; ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{S}$: 362,1169.

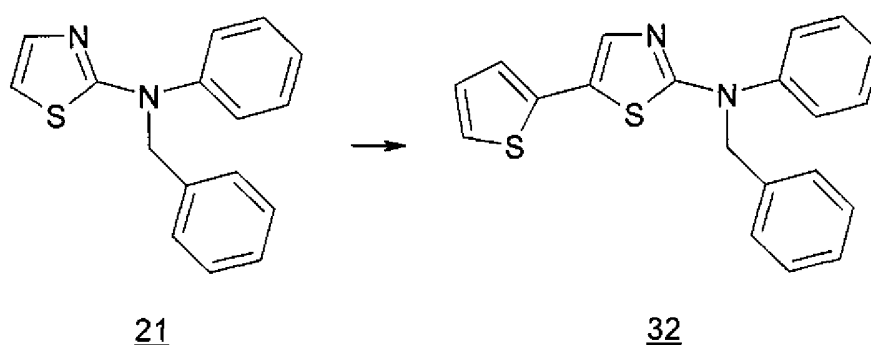
31b:

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 5,24 (s, 2H, $-\text{CH}_2$), 6,87-7,02 (m, 4H, ArH), 7,14-7,52 (m, 14H, ArH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ : 55,9 (t, $-\text{CH}_2$), 115,1 (d, $J_{\text{CF}}=29\text{Hz}$), 115,5 (d, $J_{\text{CF}}=29\text{Hz}$), 126,7 (d), 127,2 (d), 127,3 (d), 128,3 (d), 128,4 (d), 129,9 (d, ArC), 130,8 (d, $J_{\text{CF}}=28\text{Hz}$), 130,9 (d, $J_{\text{CF}}=28\text{Hz}$).

Beispiel 10

Herstellung von N-Benzyl-N-phenyl-5-(thiophen-2-yl)thiazolamin 32



Gemäß dem obigen Allgemeinen Verfahren B wurden 40 mg 21 mit 2-Iodthiophen 20 h lang umgesetzt. Mittels MPLC wurde die Titelverbindung 32 als braunes Öl erhalten (41 mg, 82 % d.Th.).

R_f (PE/EtOAc 10:1): 0,40

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 5,19 (s, 2H, $-\text{CH}_2$), 6,90-6,96 (m, 2H, ArH), 7,10-7,11 (dd, $J=4,0\text{Hz}$, $J=1,2\text{Hz}$, 1H, $\text{H}^{3''}$), 7,13-7,44 (m, 11H, ArH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ : 56,2 (t, $-\text{CH}_2$), 120,9 (s), 123,4 (d, ArC), 126,4 (d, ArC), 127,3 (d, ArC), 127,5 (d, ArC), 127,8 (d, ArC), 128,5 (d, ArC), 129,9 (d, ArC), 134,6 (s), 135,4 (d, ArC), 137,4 (s), 144,8 (s), 169,5 (s).

MS m/z (CI, NH_3): 348 (89, M^+), 257 (100), 207 (48), 167 (40), 225 (34), 91 (10).

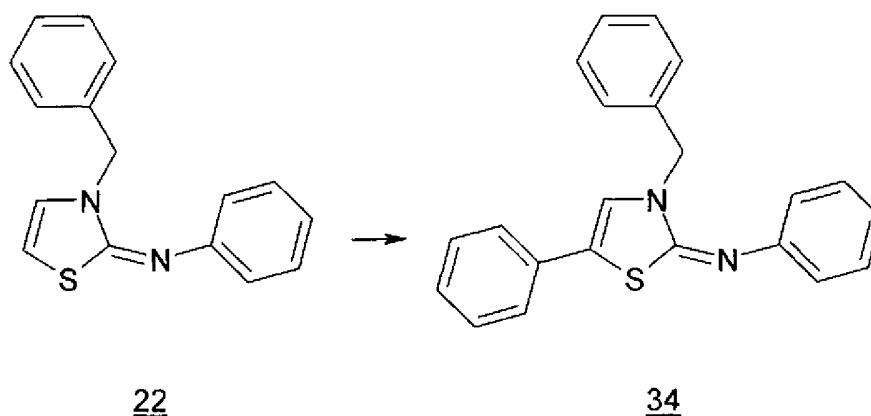
HRMS (CI, NH_3): MH^+ , gef.: 349,0832; ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{S}_2$: 349,0828.

Beispiele 11 bis 21 – Arylierungen von Thiazolimin 22

Für diese Arylierungen wurde im Wesentlichen ebenfalls das obige Allgemeine Verfahren B angewandt.

Beispiel 11

Herstellung von N-(3-Benzyl-5-phenylthiazol-2(3H)-yliden)anilin 34



Gemäß dem obigen Allgemeinen Verfahren B wurden 100 mg 22 mit Iodbenzol 48 h lang umgesetzt. Mittels MPLC wurde die Titelverbindung 34 als hellbrauner Feststoff erhalten (99 mg, 79 % d.Th.).

Fp.: 65-66 °C

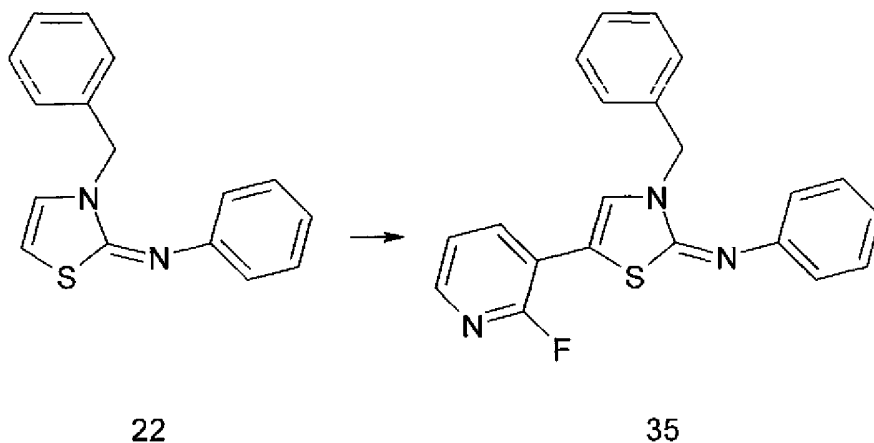
R_f (PE/EtOAc 5:2): 0,52

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 5,02 (s, 1H, -CH₂), 6,71 (s, 1H, H₄), 6,95-7,29 (m, 15H, ArH).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 50,2 (t, -CH₂), 115,3 (s), 121,7 (d, ArC), 121,7 (d), 123,1 (d, ArC), 124,4 (d, ArC), 127,0 (d, ArC), 128,0 (d, ArC), 128,8 (d, ArC), 129,3 (d, ArC), 131,2 (s), 136,2 (s), 151,1 (s)* (*ein Singulett fällt mit einem anderen Peak zusammen).

MS m/z (CI, NH₃): 342 (36, M⁺), 281 (18), 251 (32), 207 (68), 167 (100), 91 (10).

HRMS (CI, NH₃): MH⁺, gef.: 343,1271; ber. für C₂₂H₁₈N₂S: 343,1263.

Beispiel 12Herstellung von N-(3-Benzyl-5-(2-fluorpyridin-3-yl)thiazol-2(3H)-yliden)anilin 35

Gemäß dem obigen Allgemeinen Verfahren B wurden 70 mg 22 mit 2-Fluor-3-iodpyridin 20 h lang umgesetzt. Mittels MPLC (LP:EtOAc 80:20→0:100 + 3 % Triethylamin) wurde die Titelverbindung 35 als hellbrauner Feststoff erhalten (48 mg, 51 % d.Th.).

Fp.: 139-140 °C

R_f (PE/EtOAc 10:2): 0,33

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 7,06-7,13 (m, 4H, ArH), 7,24 (ds, J_{HF}=1,0Hz, 1H, H4), 7,34-7,49 (m, 8H, ArH).

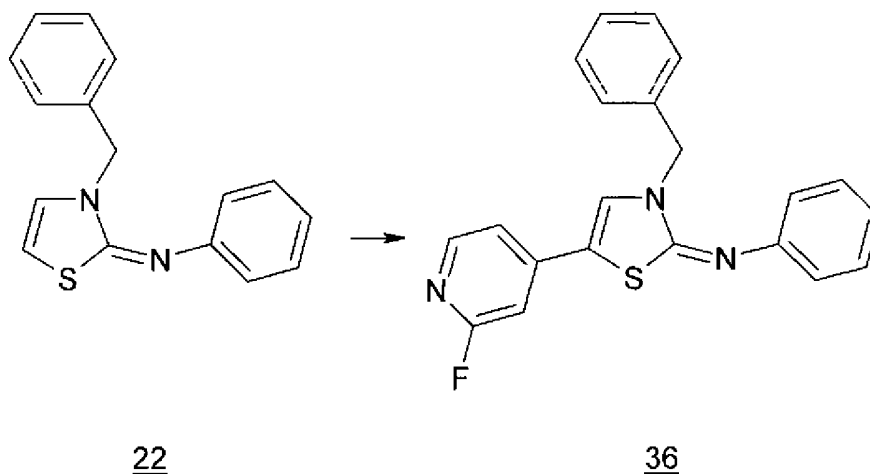
¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): 49,8 (t, -CH₂), 106,9 (dd, J_{CF}=8,5Hz, C4), 115,6 (dd, J_{CF}=28,0Hz, C6'''), 121,5 (d, ArC), 121,8 (dd, J_{CF}=4,3Hz, C5'''), 123,4 (d, ArC), 127,8 (dd, J_{CF}=15,9Hz, ArC, C4'''), 127,9 (s, Ar), 128,0 (d, ArC), 128,9 (d, ArC), 129,6 (d, ArC), 136,1 (s, Ar), 136,3 (s, Ar), 137,2 (d, ArC), 143,7 (ds, J_{CF}=15,2Hz, C1'''), 151,1 (s, Ar), 156,2 (s), 158,7 (ds, J=240Hz, C2''').

MS m/z (CI, NH₃): 361 (26, M⁺), 269 (30), 167 (100), 110 (8), 91 (75).

HRMS (CI, NH₃): MH⁺, gef.: 362,1131; ber. für C₂₁H₁₆FN₃S: 362,1122.

Beispiel 13

Herstellung von N-(3-Benzyl-5-(2-fluorpyridin-4-yl)thiazol-2(3H)-yliden)anilin 36



Gemäß dem obigen Allgemeinen Verfahren B wurden 60 mg 22 mit 2-Fluor-4-iodpyridin 10 h lang umgesetzt. Mittels MPLC (LP:EtOAc 80:20→0:100 + 3 % Triethylamin) wurde die Titelverbindung 36 als hellbrauner Feststoff erhalten (80 mg, 96 % d.Th.).

Fp.: 111-112 °C

R_f (PE/EtOAc 10:2): 0,33

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 5,17 (s, 2H, -CH₂), 6,73 (s, 1H, H₄), 7,06 (td, J= 5,4Hz, J_{HF}=1,7Hz, 1H, H₆'''), 7,21-7,42 (m, 10H, ArH), 7,67 (s, 1H, H₄), 8,00 (d, J=8,0Hz, 1H, H₅''').

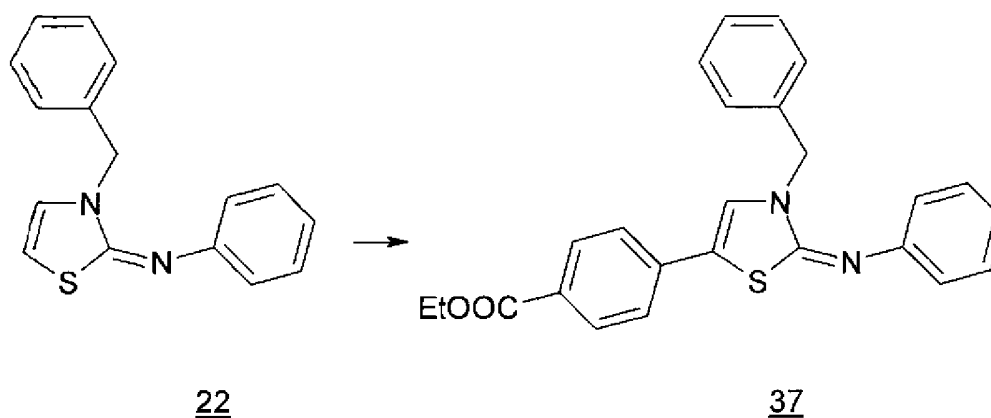
¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 56,3 (t, -CH₂), 104,0 (dd, J_{CF}=39,4Hz, C5'''), 117,0 (dd, J_{CF}=3,7Hz, C6'''), 123,4 (ds, J_{CF}=4,1Hz, C5), 126,8 (d, ArC), 127,8 (dd, J_{CF}=22Hz, C2'''), 127,9 (d, ArC), 128,6 (d, ArC), 138,2 (d, ArC), 136,8 (s, Ar), 139,4 (d, ArC), 144,3 (s, Ar), 145,2 (ds, J_{CF}=8,9Hz, C1'''), 147,8 (dd, J_{CF}=16,1Hz, C5'''), 164,5 (ds, J_{CF}=250Hz, C3'''), 171,6 (s).

MS m/z (CI, NH₃): 361 (58, M⁺), 281 (28), 269 (100), 253 (26), 207 (76), 167 (42), 91 (14).

HRMS (CI, NH₃): MH⁺, gef.: 362,1129; ber. für C₂₁H₁₆FN₃S: 362,1122.

Beispiel 14

Herstellung von 4-(3-Benzyl-2-(phenylimino)-2,3-dihydrothiazol-5-yl)benzoesäure-ethylester 37



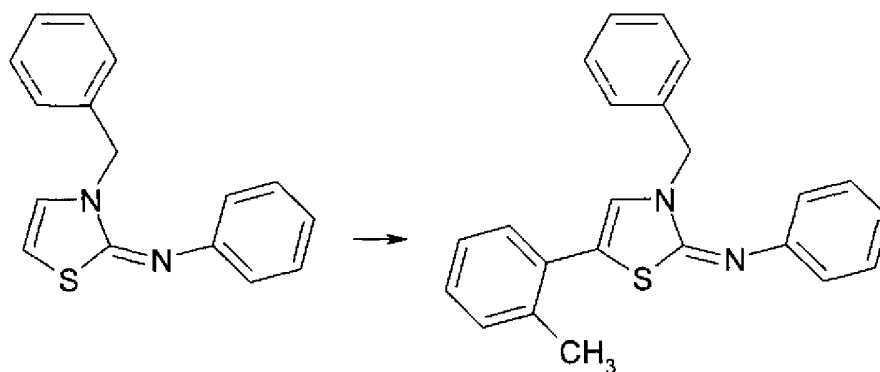
Gemäß dem obigen Allgemeinen Verfahren B wurden 30 mg 22 mit Iodbenzol 24 h lang umgesetzt. Mittels MPLC wurde die Titelverbindung 37 als gelbes Öl erhalten (29 mg, 58 % d.Th.).

R_f (PE/EtOAc 10:1): 0,51

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1,38 (t, $J=7,1\text{Hz}$, $-\text{CH}_3$), 4,37 (q, $J=7,1\text{Hz}$, 2H, $-\text{OCH}_2$), 5,14 (s, 2H, $-\text{CH}_2$), 7,00 (s, 1H, H4), 7,12 (d, $J=8,5\text{Hz}$, 2H, H2''', H6'''), 7,24-7,28 (m, 3H, ArH), 7,37-7,40 (m, 7H, ArH), 7,94 (d, $J=8,5\text{Hz}$, 2H, H3''', H5''').

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ : 14,5 (q, CH_3), 49,6 (t, $-\text{OCH}_2$), 60,3 (t, $-\text{CH}_2$), 113,6 (d), 121,4 (d, ArC), 123,4 (d, ArC), 123,7 (s), 123,8 (d, ArC), 128,0 (d, ArC), 128,1 (s, Ar), 128,9 (d, ArC), 129,5 (d, ArC), 130,1 (d, ArC), 136,0 (s), 136,4 (s), 151,2 (s), 156,9 (s), 166,1 (s, C=O).

HRMS (CI, NH_3): MH^+ , gef.: 415,1475; ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: 415,1485.

Beispiel 15Herstellung von N-(3-Benzyl-5-(o-tolyl)thiazol-2(3H)-yliden)anilin 382238

Gemäß dem obigen Allgemeinen Verfahren B wurden 60 mg 22 mit 2-Iodtoluol 12 h lang umgesetzt. Mittels MPLC wurde die Titelverbindung 38 als braunes Öl erhalten (60 mg, 73 % d.Th.).

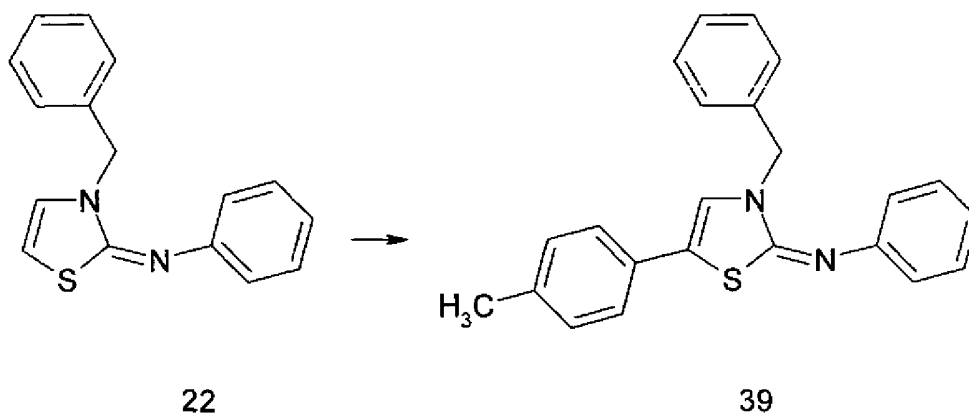
R_f (PE/EtOAc 4:1): 0,40

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 2,25 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 5,04 (s, 2H, $-\text{CH}_2$), 6,42 (s, 1H, H4), 6,93-7,30 (m, 15H, ArH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ : 21,1 (q, $-\text{CH}_3$), 49,7 (t, $-\text{CH}_2$), 115,2 (s), 121,1 (d, ArC), 121,5 (d, ArC), 123,1 (d, ArC), 124,4 (d, ArC), 127,9 (d, ArC), 128,0 (d, ArC), 128,8 (d, ArC), 128,9 (s), 129,4 (d, ArC), 136,7 (s), 136,9 (s), 151,5 (s), 157,5 (s).

MS m/z (CI, NH_3): 356 (50, M^+), 281 (6), 265 (26), 207 (21), 115 (20), 167 (100).

HRMS (CI, NH_3): MH^+ , gef.: 357,1428; ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{S}$: 357,1420.

Beispiel 16Herstellung von N-(3-Benzyl-5-(p-tolyl)thiazol-2(3H)-yliden)anilin 39

Gemäß dem obigen Allgemeinen Verfahren B wurden 60 mg 22 mit 4-Iodtoluol 18 h lang umgesetzt. Mittels MPLC wurde die Titelverbindung 38 als brauner Feststoff erhalten (56 mg, 68 % d.Th.).

Fp.: 59-60 °C

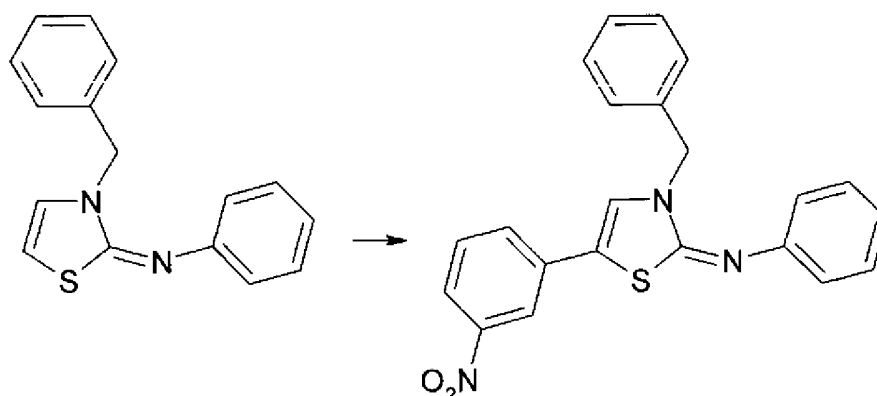
R_f (PE/EtOAc 4:1): 0,41

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 2,49 (s, 3H, -CH₃), 5,26 (s, 2H, -CH₂), 6,90 (s, 1H, H4), 7,20-7,29 (m, 6H, ArH), 7,40-7,55 (m, 8H, ArH).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 21,7 (q, -CH₃), 50,3 (t, -CH₂), 114,5 (s), 122,0 (d, ArC), 123,5 (d, ArC), 124,7 (d, ArC), 126,6 (d, ArC), 128,2 (d, ArC), 128,3 (d, ArC), 128,6 (d, ArC), 129,3 (d, ArC), 129,9 (d, ArC), 131,4 (d, ArC), 131,5 (s), 136,4 (s), 137,0 (s), 151,8 (s), 158,5 (s).

MS m/z (CI, NH₃): 356 (90, M⁺), 281 (12), 264 (100), 233 (16), 207 (26), 167 (20), 91 (6).

HRMS (CI, NH₃): MH⁺, gef.: 357,1426; ber. für C₂₃H₂₀N₂S: 357,1420.

Beispiel 17Herstellung von N-(3-Benzyl-5-(3-nitrophenyl)thiazol-2(3H)-yliden)anilin 402240

Gemäß dem obigen Allgemeinen Verfahren B wurden 30 mg 22 mit 3-Iodnitrobenzol 3 h lang umgesetzt. Mittels MPLC (LP:EtOAc 80:20→0:100 + 3 % Triethylamin) wurde die Titelverbindung 40 als orangefarbener Feststoff erhalten (40 mg, 87 % d.Th.).

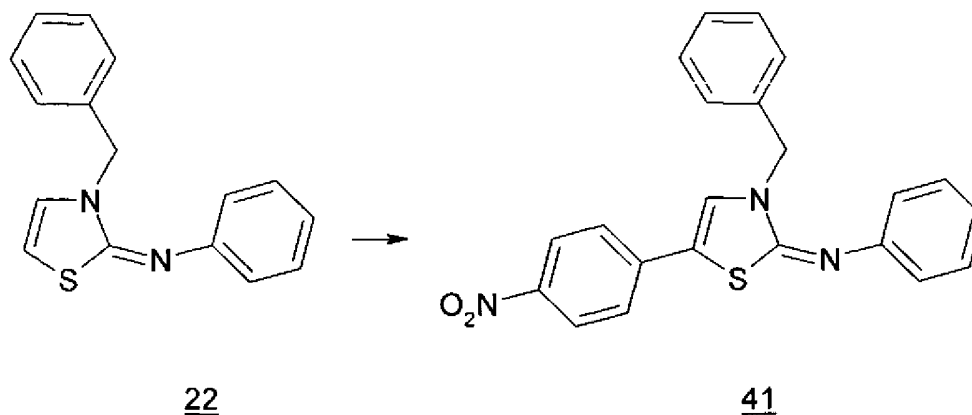
Fp.: 134-146 °C

 R_f (PE/EtOAc 5:2): 0,68

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6) δ : 6,99-7,04 (m, 3H, ArH, H4), 7,31-7,45 (m, 7H, ArH), 7,49-7,75 (m, 2H, ArH), 8,00 (d, $J=8,7\text{Hz}$, 1H, ArH), 8,15-8,23 (m, 2H, H3'', H5'').

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, DMSO- d_6) δ : 49,4 (t, $-\text{CH}_2$), 110,5 (s), 117,9 (d, ArC), 120,9 (d, ArC), 123,2 (d, ArC), 127,6 (d, ArC), 127,8 (d, ArC), 128,6 (d, ArC), 129,5 (d, ArC), 130,0 (d, ArC), 130,5 (d, ArC), 133,1 (s), 136,9 (s), 148,1 (s), 150,4 (s), 155,4 (s).

HRMS (CI, NH_3): MH^+ , gef.: 388,1118; ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: 388,1114.

Beispiel 18Herstellung von N-(3-Benzyl-5-(4-nitrophenyl)thiazol-2(3H)-yliden)anilin 41

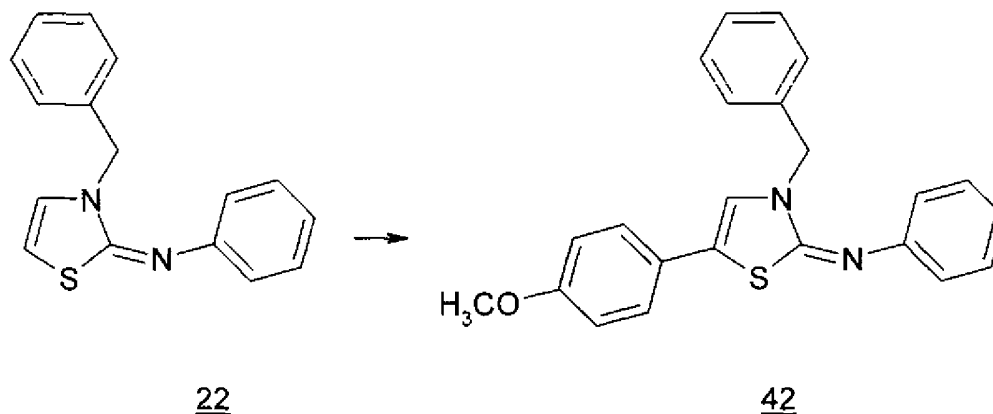
Gemäß dem obigen Allgemeinen Verfahren B wurden 23 mg 22 mit 4-Iodnitrobenzol 2 h lang umgesetzt. Mittels MPLC (LP:EtOAc 80:20→0:100 + 3 % Triethylamin) wurde die Titelverbindung 41 als rotes Öl erhalten (30 mg, 86 % d.Th.).

R_f (PE/EtOAc 4:1): 0,40

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6) δ : 5,14 (s, 2H, $-\text{CH}_2$), 7,00 (d, $J=7,4\text{Hz}$, 2H, ArH), 7,09-7,39 (m, 8H, ArH), 7,57 (d, 2H), 8,15 (d, $J=8,8\text{Hz}$, $\text{H}^{3''}$, $\text{H}^{5''}$), 8,26 (s, 1H, H_4).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, Aceton- d_6) δ : 50,5 (t, $-\text{CH}_2$), 112,6 (s), 121,9 (d, ArC), 124,2 (d, ArC), 125,0 (s), 125,1 (d, ArC), 125,2 (d, ArC), 128,7 (d, ArC), 129,0 (d, ArC), 129,1 (d, ArC), 129,6 (d, ArC), 130,3 (d, ArC), 138,0 (s), 139,4 (s), 146,5 (s), 151,9 (s).

HRMS (CI, NH_3): MH^+ , gef.: 388,1118; ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: 388,1114.

Beispiel 19Herstellung von N-(3-Benzyl-5-(4-methoxyphenyl)thiazol-2(3H)-yliden)anilin 42

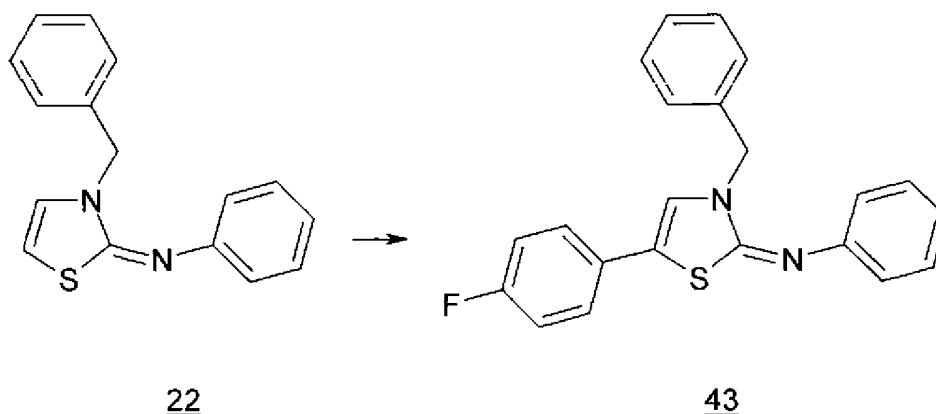
Gemäß dem obigen Allgemeinen Verfahren B wurden 30 mg 22 mit 4-Iodanisol 18 h lang umgesetzt. Mittels MPLC (LP:EtOAc 12:1→0:100 + 3 % Triethylamin) wurde die Titelverbindung 42 als braunes Öl erhalten (19 mg, 42 % d.Th.).

R_f (PE/EtOAc 4:1): 0,40

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,74 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 5,21 (s, 2H, $-\text{CH}_2$), 6,89 (d, $J=8,7\text{Hz}$, 2H, ArH), 7,29-7,49 (m, 13H, ArH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ : 55,1 (q, $-\text{OCH}_3$), 55,8 (t, $-\text{CH}_2$), 114,3 (d, ArC), 125,1 (s), 126,2 (d, ArC), 126,8 (d, ArC), 126,9 (d, ArC), 127,2 (d, ArC), 127,7 (d, ArC), 128,4 (d, ArC), 129,8 (d, ArC), 133,6 (d, ArC), 137,6 (s), 145,1 (s), 158,6 (s), 168,8 (s).

HRMS (CI, NH_3): MH^+ , gef.: 373,1373; ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{OS}$: 373,1369.

Beispiel 20Herstellung von N-(3-Benzyl-5-(4-fluorphenyl)thiazol-2(3H)-yliden)anilin 43

Gemäß dem obigen Allgemeinen Verfahren B wurden 30 mg 22 mit 4-Iodfluorbenzol 24 h lang umgesetzt. Mittels MPLC (LP:EtOAc 12:1→0:100 + 3 % Triethylamin) wurde die Titelverbindung 43 als braunes Öl erhalten (19 mg, 46 % d.Th.).

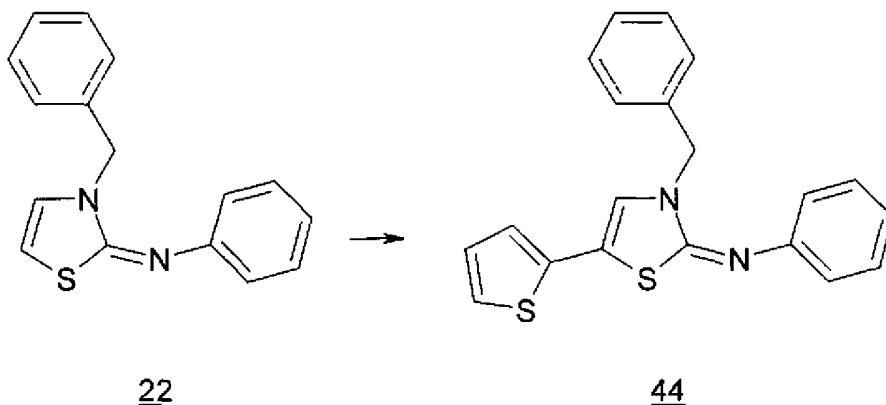
R_f (PE/EtOAc 10:1): 0,48

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 5,12 (s, 2H, $-\text{CH}_2$), 6,73 (s, 1H, H4), 6,93-7,22 (m, 7H, ArH), 7,33-7,39 (m, 7H, ArH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ : 50,48 (t, $-\text{CH}_2$), 115,7 (dd, $J=22,0\text{Hz}$, C2''', C6'''), 121,4 (d, ArC), 123,2 (d, ArC), 126,2 (dd, $J_{\text{CF}}=8,0\text{Hz}$, C3''', C5'''), 127,3 (d, ArC), 128,0 (d, ArC), 128,1 (d, ArC), 128,5 (d, ArC), 128,7 (d, ArC), 129,5 (d, ArC), 129,9 (d, ArC), 136,8 (s, Ar), 151,9 (s), 162,1 (ds, $J_{\text{CF}}=250\text{Hz}$, 1C, C4''').

MS m/z (CI, NH_3): 360 (28, M^+), 269 (51), 237 (11), 167 (100), 139 (12), 91 (52), 65 (12).

HRMS (CI, NH_3): MH^+ , gef.: 361,1171; ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{S}$: 362,1169.

Beispiel 21Herstellung von N-(3-Benzyl-5-(thiophen-2-yl)thiazol-2(3H)-yliden)anilin 44

Gemäß dem obigen Allgemeinen Verfahren B wurden 30 mg 22 mit 2-Iodthiophen 24 h lang umgesetzt. Mittels MPLC (LP:EtOAc 12:1→0:100 + 5 % Triethylamin) wurde die Titelverbindung 44 als braunes Öl erhalten (24 mg, 59 % d.Th.).

R_f (PE/EtOAc 9:1): 0,51

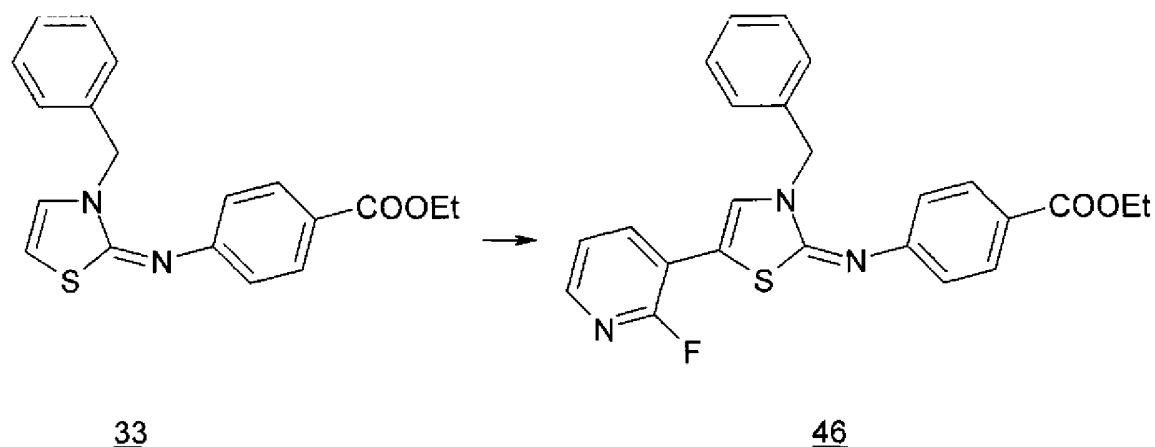
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 5,09 (s, 2H, -CH₂), 6,69 (s, 1H, H₄), 6,82 (d, J=3,7Hz, 1H, H_{5'''}), 6,92 (t, J=3,6Hz, H_{4'''}), 7,10 (d, J=7,3Hz, 4H, ArH), 7,32-7,39 (m, 8H, ArH).

MS m/z (Cl, NH₃): 347 (43, M⁺), 257 (100), 225 (14), 213 (10), 167 (88), 127 (20), 91 (44).

HRMS (Cl, NH₃): MH⁺, gef.: 349,0832, ber. für C₂₀H₁₆N₂S₂: 349,0828.

Beispiel 22 – Arylierung von Thiazolimin 33

Herstellung von N-(3-Benzyl-5-(2-fluorpyridin-3-yl)thiazol-2(3H)-yliden)anilin-4-carbonsäureethylester 46



Gemäß dem obigen Allgemeinen Verfahren B wurden 60 mg 33 mit 2-Fluor-3-iodpyridin 20 h lang umgesetzt. Mittels MPLC wurde die Titelverbindung 46 als bräunliches Öl erhalten (60 mg, 77 % d.Th.).

Aktivitätstests*Präparierung von Zellproben*

Die Herstellung des Zellmaterials erfolgte am Institut für Pharmakologie der Medizinischen Universität Wien. C2C12-Mäusezellen wurden als Modell zur Bestimmung der differenzierungsfördernden Eigenschaften der wie oben beschrieben hergestellten Verbindungen eingesetzt. Dazu wurden die C2C12-Zellen zwei Tage lang in Kulturschalen mit Wachstumsmedium (Dulbecco's Modified Eagle's Medium, DMEM, mit 4,5 g/l Glucose, 4 mM L-Glutamin, 50 U/ml Penicillin, 50 µg/ml Streptomycin und 20 % fötalem Kälberserum) inkubiert, bevor die Testverbindungen in Differenzierungsmedium (im Wesentlichen identisch mit dem Wachstumsmedium, außer dass es anstelle von fötalem Kälberserum 2 % Pferdeserum enthielt) zugesetzt wurden.

Dazu wurden die Verbindungen zuerst in DMSO gelöst, und diese Lösungen wurden zu Aliquoten des Differenzierungsmediums zugesetzt. Als Vergleich wurde reines



DMSO in Differenzierungsmedium gelöst. Zunächst wurden 5 μ M Lösungen der Verbindungen eingesetzt, wobei jeder Versuch in Doppelansätzen durchgeführt wurde.

Nach der zweitägigen Inkubation der Zellen in Wachstumsmedium wurde Letzteres entfernt, wonach 3 ml der obigen Lösungen der jeweiligen Verbindung und von DMSO in Differenzierungsmedium zu jeder Zellkultur zugesetzt wurden. Anschließend wurden die Zellen 7 Tage lang bei 37 °C inkubiert. Das Medium wurde währenddessen zweimal, nämlich nach 3 und nach 5 Tagen, ausgetauscht. Nach 7 Tagen wurden die Zellen geerntet, das Medium wurde entfernt, und die Zellen wurden mit PBS (phosphatgepufferter Salzlösung) gewaschen, um jegliche Reste an Differenzierungsmedium zu entfernen. Dies ist von essentieller Bedeutung, da das Medium Proteine enthält, die anschließende Proteomanalysen beeinflussen könnten.

Nach dem Waschschrift wurden 800 μ l PBS zu jeder Zellkultur zugesetzt, und die Zellen wurden von den Platten abgeschabt und in PBS suspendiert. Diese Suspensionen wurden in Eppendorf-Röhrchen übertragen und zentrifugiert. Der PBS-Überstand wurde entfernt, und die Zellpellets wurden bei -80 °C eingefroren. Der Wasch- und der Zentrifugierschritt erfolgten bei 4 °C.

Beobachtung morphologischer Veränderungen

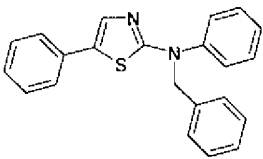
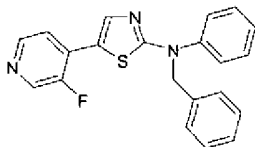
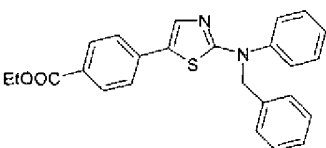
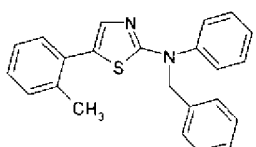
Morphologische Veränderungen der Zellen wurden mittels Mikrofotografien der Zellkulturen nach 3, 5 und 7 Tagen dokumentiert. Normalerweise differenzieren C2C12-Zellen im Differenzierungsmedium zu reifen Skelettmuskelzellen (langen, vielkernigen "Myotuben"). Bereits nach 3 Tagen schienen manche der Verbindungen die Geschwindigkeit der Differenzierung im Vergleich zu den Kontrollen, die nur Differenzierungsmedium und DMSO enthielten, mitunter beträchtlich zu erhöhen.

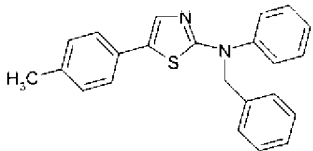
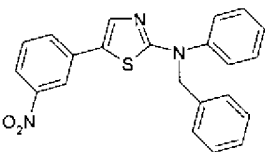
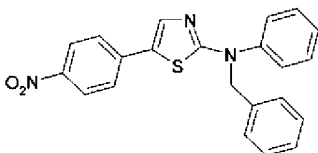
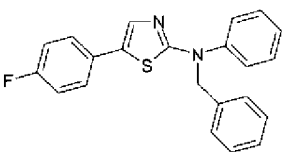
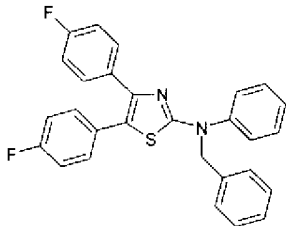
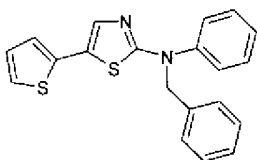
Unglücklicherweise entwickelten manche der Testverbindungen auch eine mehr oder weniger starke Toxizität für die Zellen, was sich anhand von abgestorbenem Zell-

material in den Proben zeigte. Beide Effekte, d.h. Beschleunigung der Differenzierung und Toxizität, wurden während der folgenden Tage verstärkt.

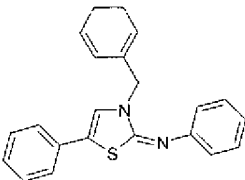
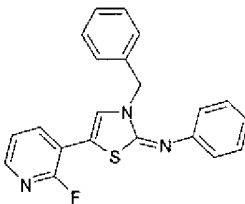
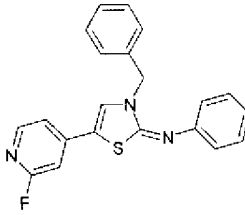
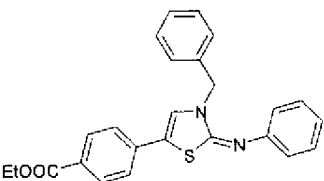
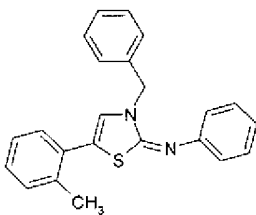
Die Ergebnisse der Untersuchungen sind in nachstehender Tabelle 1 aufgelistet, wobei sowohl bezüglich Differenzierungsbeschleunigung als auch bezüglich Toxizität "-" jeweils für "keine Wirkung", "+" für "schwache Wirkung" und "++" für "starke Wirkung" stehen. Verbindungen, die keine beschleunigte Differenzierung bewirkten, sind als Vergleichsbeispiele "V" gekennzeichnet, während alle übrigen als "erfindungsgemäß" "E" bezeichnet werden. Davon werden jene mit möglichst geringer oder keinerlei Toxizität natürlich bevorzugt.

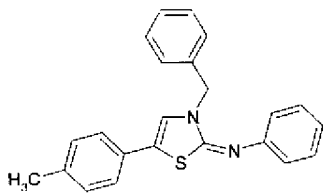
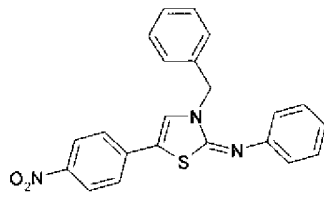
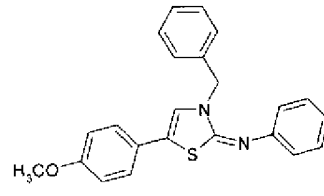
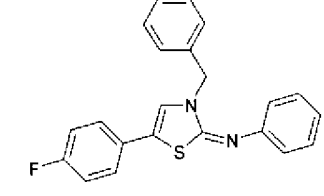
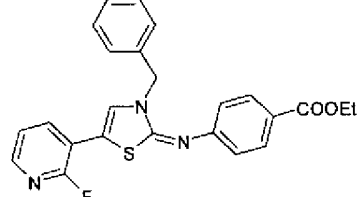
Tabelle 1

Verbindung	Differenzierungsbeschleunigung	Toxizität
23 – E 	+	-
24 – E 	++	++
25 – E 	++	++
26 – V 	-	+

Verbindung	Differenzierungs- beschleunigung	Toxizität
27 - V 	-	-
28 - E 	++	-
29 - V 	-	+
31a - E 	++	++
31b - E 	++	+
32 - E 	++	+

010040

Verbindung	Differenzierungs- beschleunigung	Toxizität
34 – E 	+	-
35 – E 	++	+
36 – E 	+	++
37 – E 	++	++
38 – E 	+	+

Verbindung	Differenzierungs- beschleunigung	Toxizität
39 – E 	++	-
41 – E 	++	+
42 – E 	+	-
43 – E 	++	-
46 – E 	++	++

Wie der Tabelle 1 zu entnehmen ist, weisen die zehn hergestellten Thiazolimine durchwegs differenzierungsbeschleunigende Wirkung auf, während von den zehn

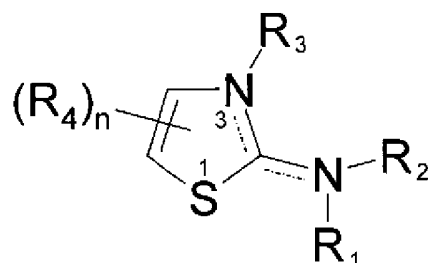


Thiazolaminen drei Verbindungen keine solche Wirkung zeigen. Aus der Tabelle geht außerdem klar hervor, dass sowohl die Art der Arylgruppen am Thiazolring, deren Substituenten als auch die Position dieser Substituenten eine wesentliche Rolle – sowohl für die Wirksamkeit als auch für die Toxizität – spielen. Stärker Elektronen anziehende Substituenten wie Nitro oder Fluor scheinen weiters einen entsprechend stärkeren aktivierenden Einfluss auf das aromatische Ringsystem auszuüben. Entsprechende Tests mit weiteren neuen Verbindungen sowie mit anderen Zelltypen werden von den Erfindern zurzeit durchgeführt.

Somit stellt die vorliegende Erfindung eine Gruppe von Verbindungen bereit, die geeignet sind, die Differenzierung von Zellen zu beschleunigen, die auf relativ einfache und kostengünstige Weise zugänglich sind und die geringe bis keine Toxizität zeigen.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verwendung eines Thiazolamin-Derivats zur Beschleunigung der Differenzierung von Zellen, dadurch gekennzeichnet, dass ein 2-Thiazolamin-Derivat der nachstehenden allgemeinen Formel eingesetzt wird:



worin:

R_1 bis R_3 unabhängig voneinander aus Wasserstoff, Benzyl, Aryl und Heteroaryl ausgewählt sind oder fehlen, wobei maximal einer der Reste R_1 bis R_3 Wasserstoff ist, und R_4 aus Benzyl, Aryl und Heteroaryl ausgewählt ist,

wobei R_1 bis R_4 unabhängig voneinander gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus Halogen (F, Cl, Br, I), Hydroxy, C_{1-3} -Alkyl, C_{1-3} -Alkoxy, Carboxy, C_{1-3} -Alkylcarbonyl, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl, Nitro, Amino, Mono- und Di- C_{1-3} -alkylamino sowie Cyano, in denen die Alkylgruppen gegebenenfalls halogeniert sind, substituiert sind;

--- jeweils für eine Einfachbindung oder eine Doppelbindung steht;

$n = 0$ bis 2 ist;

wobei für den Fall $n = 1$ der Rest R_4 an Position 4 oder 5 des Thiazolrings gebunden sein kann und für den Fall $n = 2$ die Reste R_4 an den Positionen 4 und 5 des Thiazolrings gebunden sind.

2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Thiazolamin-Derivat ausgewählt ist aus:

N-Benzyl-N,5-diphenylthiazolamin (23),

N-Benzyl-N-phenyl-5-(2-fluorpyridin-3-yl)thiazolamin (24),

4-(2-(N-Benzyl-N-phenylamino)thiazol-5-yl)benzoesäureethylester (25),

N-Benzyl-N-phenyl-5-(m-nitrophenyl)thiazolamin (28).

N-Benzyl-N-phenyl-5-(p-fluorphenyl)thiazolamin (31a),
 N-Benzyl-N-phenyl-4,5-bis(p-fluorphenyl)thiazolamin (31b),
 N-Benzyl-N-phenyl-5-(thiophen-2-yl)thiazolamin (32),
 N-(3-Benzyl-5-phenylthiazol-2(3H)-yliden)anilin (34),
 N-(3-Benzyl-5-(2-fluorpyridin-3-yl)thiazol-2(3H)-yliden)anilin (35),
 N-(3-Benzyl-5-(2-fluorpyridin-4-yl)thiazol-2(3H)-yliden)anilin (36),
 4-(3-Benzyl-2-(phenylimino)-2,3-dihydrothiazol-5-yl)benzoesäureethylester (37),
 N-(3-Benzyl-5-o-tolylthiazol-2(3H)-yliden)anilin (38),
 N-(3-Benzyl-5-p-tolylthiazol-2(3H)-yliden)anilin (39),
 N-(3-Benzyl-5-(4-nitrophenyl)thiazol-2(3H)-yliden)anilin (41),
 N-(3-Benzyl-5-(4-methoxyphenyl)thiazol-2(3H)-yliden)anilin (42),
 N-(3-Benzyl-5-(4-fluorphenyl)thiazol-2(3H)-yliden)anilin (43) und
 N-(3-Benzyl-5-(2-fluorpyridin-3-yl)thiazol-2(3H)-yliden)anilin-4-carbonsäureethylester (46).

3. Verwendung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Thiazolamin-Derivat ausgewählt ist aus:

N-Benzyl-N,5-diphenylthiazolamin (23),
 N-Benzyl-N-phenyl-5-(m-nitrophenyl)thiazolamin (28),
 N-(3-Benzyl-5-phenylthiazol-2(3H)-yliden)anilin (34),
 N-(3-Benzyl-5-p-tolylthiazol-2(3H)-yliden)anilin (39),
 N-(3-Benzyl-5-(4-methoxyphenyl)thiazol-2(3H)-yliden)anilin (42) und
 N-(3-Benzyl-5-(4-fluorphenyl)thiazol-2(3H)-yliden)anilin (43).

4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Thiazolamin-Derivat ausgewählt ist aus:

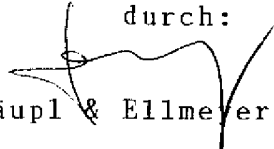
N-Benzyl-N-phenyl-5-(m-nitrophenyl)thiazolamin (28),
 N-(3-Benzyl-5-p-tolylthiazol-2(3H)-yliden)anilin (39) und
 N-(3-Benzyl-5-(4-fluorphenyl)thiazol-2(3H)-yliden)anilin (43).

010240

5. Verwendung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass durch das Thiazolamin-Derivat die Differenzierung von C2C12-Zellen beschleunigt wird.

Wien, am 27. September 2010

Technische Universität Wien
durch:


Häupl & Ellmeyer KG

ul

Klassifikation des Anmeldungsgegenstands gemäß IPC ^a : C12N 5/071 (2010.01); C12N 5/077 (2010.01); C07D 277/00 (2006.01)
Klassifikation des Anmeldungsgegenstands gemäß ECLA: C12N 5/06B6K ; C07D 277/34
Recherchierte Prüfstoff (Klassifikation): C12N, C07D
Konsultierte Online-Datenbank: WPI, Fulltext, STN, CAPLUS
Dieser Recherchenbericht wurde zu den am 27. September 2010 eingereichten Ansprüchen 1-5 erstellt.

Kategorie ^b	Bezeichnung der Veröffentlichung: Ländercode, Veröffentlichungsnummer, Dokumentart (Anmelder), Veröffentlichungsdatum, Textstelle oder Figur soweit erforderlich	Betreffend Anspruch
X	WO 2007/064891 A1 (THE SCRIPPS RESEARCH INSTITUTE) 7. Juni 2007 (07.06.2007) <i>Seite 18, Absatz [0066] und Formeln auf Seite 19; Ansprüche 1, 10, 15</i> --	1-4
A	WO 1993/007148 A1 (SLOAN-KETTERING INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH) 15. April 1993 (15.04.1993) <i>Titel; Ansprüche 45, 46</i> --	1-5
A	WO 2005/047524 A2 (THE SCRIPPS RESEARCH INSTITUTE) 26. Mai 2005 (26.05.2005) <i>Seite 32, Absatz [0119]</i> ----	1, 5

Datum der Beendigung der Recherche: 27. Jänner 2011	☐ Fortsetzung siehe Folgeblatt	Prüfer(in): Mag. MOSSER
^a Kategorien der angeführten Dokumente X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung : der Anmel- gegenstand kann allein aufgrund dieser Druckschrift nicht als neu bzw. auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden. Y Veröffentlichung von Bedeutung : der Anmel- gegenstand kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren weiteren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist. A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert P Dokument, das von Bedeutung ist (Kategorien X oder Y), jedoch nach dem Prioritätstag der Anmeldung veröffentlicht wurde. E Dokument, das von besonderer Bedeutung ist (Kategorie X), aus dem ein älteres Recht hervorgehen könnte (früheres Anmeldedatum, jedoch nachveröffentlicht, Schutz ist in Österreich möglich, würde Neuheit in Frage stellen). & Veröffentlichung, die Mitglied der selben Patentfamilie ist		